Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-065677- -00008-0000

Fecha: 2015-11-11 16:42:51 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: ~~330~~ 331

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 15-269914- -00000-0000

Fecha: 2015-11-11 16:42:51 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: ~~330~~ 331

21. [illegible]

54. **TÍTULO** COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS Y MÉTODOS PARA SU USO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** PTC THERAPEUTICS, INC.

DOMICILIO South Plainfield, New Jersey, Estados Unidos de América

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

CAVE' SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-065677- -00008-0000

Fecha: 2015-11-11 16:42:51 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: ~~330~~ 331

COLO 15505 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

Espac No. 15-269914- -00000-0000

Fecha: 2015-11-11 16:42:51 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: ~~330~~ 331

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

PTC THERAPEUTICS, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	100 Corporate Court, South Plainfield, New Jersey 07080, Estados Unidos de América	South Plainfield

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : De: **14.065.677** A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. 15-122401 **Fecha :** 10/11/2015

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $478.000.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

nlcm SGD\SGD\SDC\ID-AF284294\WPC15565

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **14.065.677**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **9574** notificado por fijación en lista del 18 de agosto de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 27 de marzo de 2014 y la prioridad que allí se reivindica el 29 de agosto de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **14.065.677**

4

COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS Y MÉTODOS PARA SU USO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente descripción se refiere a compuestos, formas y composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de uso de tales compuestos, formas o composiciones de los mismos para tratar o mejorar una infección bacteriana. Más particularmente, la presente descripción se refiere a compuestos, formas y composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de uso de tales compuestos, formas o composiciones de los mismos para tratar o mejorar una infección bacteriana, o para tratar o mejorar una infección bacteriana resistente a múltiples fármacos (MDR).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los agentes antimicrobianos comercializados actualmente inhiben la síntesis de DNA bacteriano actuando sobre dos enzimas claves de girasa y topoisomerasa de DNA (ver, Mitscher, L.A. Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone y piridone antibacterial agents (Inhibidores de la topoisomerasa bacteriana: agentes antibacterianos quinolona y piridona), *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559-592; Hooper, D. C.; Rubinstein, E. Quinolone antimicrobial agents (Agentes antimicrobianos de quinolona)/ editado por David C. Hooper y Ethan Rubinstein; o De Souza, M. V. New fluoroquinolones: a class of potent antibiotics (Nuevas fluoroquinolonas: una clase de antibióticos potentes). *Mini. Rev. Med. Chem.* **2005,** *5 (11),* 1009-1017).

Las enzimas girasa y la topoisomerasa IV de ADN son ambas topoisomerasas de tipo II, que consisten en dos subunidades de proteínas activas como heterodímeros (A_2B_2). El dominio ATPase reside en un polipéptido (GyrB en girasa de DNA, ParE en topoisomerasa IV), mientras que el núcleo de escisión de ADN se encuentra en un segundo polipéptido (GyrA en girasa de DNA, ParC en topoisomerasa IV). Las terapias actuales, incluyendo la novobiocina aminocumarina, funcionan como inhibidores competitivos de la transducción de energía de la girasa de ADN mediante la unión al sitio activo ATPasa en GyrB (ver, Maxwell, A. The interaction between coumarin drugs and DNA gyrase (La interacción entre medicamentos cumarinos y girasa de DNA). *Mol. Microbiol.* **1993,** *9* (4), 681-686; Flatman, R. H.; Eustaquio, A.; Li, S. M.; Heide, L.; Maxwell, A. Structure-activity relationships of aminocoumarin-type gyrase and topoesomerase IV inhibitors obtained by combinatorial biosynthesis (Relaciones estructura-actividad de inhibidores de girasa tipo aminocumarina y la topoisomerasa IV obtenidos por biosíntesis combinatoria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006,** *50* (4), 1136-1142).

En contraste, el ácido nalidíxico, ciprofloxacina y moxifloxacina unen preferentemente estas enzimas en el núcleo de escisión (GyrA y ParC) y previenen la pérdida de encadenamiento de ADN de replicación (ver, Hooper, D. C. Quinolone mode of action (Modo de acción de las quinolonas). *Drugs* **1995,** *49 Suppl 2*, 10-15). Aunque las mutaciones de resistencia al primer sitio generalmente ocurren en *gyr*A, las mutaciones en *gyr*B también han mostrado reducir la susceptibilidad a las quinolonas (ver, Yoshida, H.; Bogaki, M.; Nakamura, M.; Yamanaka, L. M.; Nakamura, S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyr*B gene of *Escherichia coli*. (Región determinante de resistencia de quinolona en girasa de DNA del gen *gyr*B de *Escherichia coli). Antimicrob. Agents Chemother.* **1991,** *35* (8), 1647-1650).

Inhibidores de la síntesis de ADN bacteriano (por ejemplo, fluoroquinolonas) se han utilizado para tratar infecciones principalmente Gram-negativas y han logrado históricamente resultados clínicos sobresalientes (ver, Emmerson, A.M.; Jones, A.M. The quinolones: decades of development and use (Las quinolonas: décadas de desarrollo y uso). *J. Antimicrobial Chemotherapi,* **2003**, *51 (S1)*, 13-20). Existe una gran cantidad de conocimientos para la clase de compuestos de quinolona (ver, Hooper, D. C.; Rubinstein, E. Quinolone antimicrobial agents (Agentes antimicrobianos de quinolona)/ editado por David C. Hooper y Ethan Rubinstein), incluyendo la biodisponibilidad, distribución tisular, relaciones PK / PD y fototoxicidad. Estructuralmente, los antibióticos de quinolona poseen una estructura de anillo bicíclico (ciprofloxacina y moxifloxacina) o tricíclico (levofloxacino) con una cadena lateral arilo que contiene un anillo acíclico que incorpora una funcionalidad amina.

Otras estructuras de anillo tales como los 2-piridonas (monocíclicos y bicíclicos) (véase, Chu, DT. Recent progress in novel macrolides, quinolones, and 2-piridones to overcome bacterial resestance (Los progresos recientes en nuevos macrólidos, quinolonas, y 2-piridonas para superar la resistencia bacteriana). *Med. Res. Rev.* **1999,** *19* (6), 497-520), quinazolinedionas (ver, Ellsworth, E. L.; Tran, T. P.; Showalter, H. D.; Sanchez, J. P.; Watson, B. M.; Stier, M. A.; Domagala, J. M.; Gracheck, S. J.; Joannides, E. T.; Shapiro, M. A.; Dunham, S. A.; Hanna, D. L.; Huband, M. D.; Gage, J. W.; Bronstein, J. C.; Liu, J. Y.; Nguyen, D. Q.; Singh, R. 3- aminoquinazolinediones como una nueva clase de agentes antibacterianos que demuestran una excelente actividad antibacteriana contra organismos resistentes de tipo salvaje y múltiples fármacos. *J. Med. Chem.* **2006,** *49* (22), 6435-6438; y, Tran, T. P.; Ellsworth, E. L.; Stier, M. A.; Domagala, J. M.; Holles Showalter, H. D.; Gracheck, S. J.; Shapiro, M. A.; Joannides, T. E.; Singh, R. Synthesis and structural-activity relationships of 3-hidroxiquinazoline-2,4-dione antibacterial agents (Relaciones de

síntesis y actividad estructural de agentes antibacterianos 3-hidroxiquinazolina-2,4-diona). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14 (17), 4405 a 4409) y isoquinolonas tricíclicas han sido descritos en la literatura.

Aunque algunas de estas moléculas, tal como 2-piridona y 4-piridona (por ejemplo, Ro-13-5478), isoquinolonas y quinazolinedionas han progresado a la etapa preclínica tardía, ninguna ha llegado al mercado. En la década de los 1980, se reportaron 2-piridona y 4-piridona monocíclicas para inhibir la girasa de ADN (ver, Georgopapadakou, N. H.; Dix, B. A.; Angehrn, P.; Wick, A.; Olson, G. L. Monociclic and triciclic analogs of quinolones: mechanism of action (Análogos monocíclicos y tricíclicos de quinolonas: mecanismo de acción). *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987,** *31* (4), 614-616).

La clase de moléculas 4-piridona monocíclicas normalmente mostraban poca actividad contra cepas resistentes a quinolonas (quinR), poseía efectos secundarios del SNC concomitantes, y en la mayoría de los casos, sólo tenía eficacia *in vivo* limitada. Estudios recientes sobre los análogos monocíclicos-4-piridona (ver, Laursen, J. B.; Nielsen, J.; Haack, T.; Pusuluri, S.; David, S.; Balakreshna, R.; Zeng, Y.; Ma, Z.; Doiloe, T. B.; Mitscher, L. A. Further exploration of antimicrobial ketodihidronicotinic acid derivatives by multiple parallel synthesis. (La exploración adicional de los derivados del ácido ketodihidronicotínico antimicrobiano por múltiples síntesis paralelas) .*Comb. Chem. High Throughput. Screen.* **2006,** *9* (9), 663-681) demuestran que estos compuestos provocan resistencia cruzada a la ciprofloxacina y poseen poca actividad antibacteriana contra *E. coli*.

Más recientemente, derivados del ácido barbitúrico espiro-tricíclicos antibacterianos (QPT-1) (véase, Miller, A.A.; Bundy, G.L.; Mott, J.E.; Skepner, J.E.; Boiloe, T.P.; Harres, D.W.; Hromockyj, A.E.; Marrotti, K.R.; Zurenko, G.E.; Munzner, J.B.; Sweeney, M.T.; Bammert, G.F.; Hamel, J.C.; Ford, C.W.; Zhong, W-Z.; Graber, D.R.; Martin, G.E.; Han, F.; Dolak, L.A.; Seest, E.P.; Ruble, J.C.; Kamilar, G.M.; Palmer, J.R.; Banitt, L.S.; Hurd, A.R.; Barbachin, M.R. Discovery and characterization of QPT-1, the progenitor of a new class of bacterial topoesomerase inhibitors (Descubrimiento y caracterización de QPT-1, el progenitor de una nueva clase de inhibidores de topoisomerasa), *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008,** *52* (8), 2806-2812; y, Ruble, J.C.; Hurd, A.R.; Johnson, T.A.; Sherry, D.A.; Barbachin, M.R.; Toogood, P.L.; Bundy, G.L.; Graber, D.R.; Kamilar, G.M. Synthesis of (-)-PNU-286607 by asymmetric ciclization of alquiloidene barbiturates (Síntesis de (-)-PNU-286607 por ciclación asimétrica de barbitúricos alquilidenos). *J. Am. Chem. Soc.* **2009,** *131* (11), 3991-3997), inhibidores que poseen un tetrahidroindazol y motivo de piperidina y un resto de 6 metoxiquinolina (*p.ej.*, NXL101 y GSK299423) (véase, Black, M. T.; Stachira, T.; Platel, D.; Girard, A. M.; Claudon, M.; Bruneau, J. M.;

Miossec, C. Mechanism of action of the antibiotic NXL101, a novel nonfluoroquinolone inhibitor of bacterial type II topoisomerases (Mecanismo de acción del antibiótico NXL101, un nuevo inhibidor no-fluoroquinolona de topoisomerasas de tipo bacteriano II *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008,** *52* (9), 3339-3349; Bax, B. D.; Chan, P. F.; Eggleston, D. S.; Fosberry, A.; Gentry, D. R.; Gorrec, F.; Giordano, I.; Hann, M. M.; Hennessy, A.; Hibbs, M.; Huang, J.; Jones, E.; Jones, J.; Brown, K. K.; Lewes, C. J.; May, E. W.; Saunders, M. R.; Singh, O.; Spitzfaden, C. E.; Shen, C.; Shillings, A.; Theobald, A. J.; Wohlkonig, A.; Pearson, N. D.; Gwynn, M. N. Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents (La inhibición de la topoesomerasa II por una nueva clase de agentes antibacterianos). *Nature* **2010,** *466* (7309), 935-940; Gomez, L.; Hack, M. D.; Wu, J.; Wiener, J. J.; Venkatesan, H.; Santillan, A., Jr.; Pippel, D. J.; Mani, N.; Morrow, B. J.; Motley, S. T.; Shaw, K. J.; Wolin, R.; Grice, C. A.; Jones, T. K. Novel pirazole derivatives as potent inhibitors of type II topoisomerases. Part 1: synthesis and preliminary SAR analyses (Nuevos derivados de pirazol como inhibidores potentes de topoisomerasas tipo II. Parte 1: síntesis y el análisis preliminar de la RAE). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007,** *17* (10), 2723-2727; y, Wiener, J. J.; Gomez, L.; Venkatesan, H.; Santillan, A., Jr.; Alleson, B. D.; Schwarz, K. L.; Shinde, S.; Tang, L.; Hack, M. D.; Morrow, B. J.; Motley, S. T.; Goldschmidt, R. M.; Shaw, K. J.; Jones, T. K.; Grice, C. A. Tetrahidroindazole inhibitors of bacterial type II topoisomerases. Part 2: SAR development and potency against multidrug-resistant strains. (Inhibidores de tetrahidroindazol de topoisomerasas tipo II bacterianas. Parte 2: Desarrollo de la RAE y la potencia contra las cepas resistentes a múltiples fármacos). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007,** *17* (10), 2718-2722) e esotiazoloquinolonas (*p.ej.*, ACH-702)(veáse, Kim, H.Y.; Wiles, J.A.; Wang, Q.; Paes, G.C.G.; Lucien, E.; Hashimoto, A.; Nelson, D.M.; Thanassi, J.A.; Podos, S.D.; Deshpande, M.; Pucci, M.J.; Bradbury, B.J. Exploration of the activity of 7-pirrolidino-8-methoxiesothiazoloquinolones against methicillin-resistant Stafiloococcus aureus (MRSA) (Exploración de la actividad de 7-pirrolidino-8-metoxiesotiazoloquinolonas contra Stafiloococcus aureus (MRSA) resistente a meticilina-. *J. Med. Chem.*, **2010**, *54(9)*, 3268-3282) han sido descritos como nuevas clases de inhibidores de la topoisomerasa bacteriana. La estructura cristalográfica de rayos X de GSK299423 unido a la girasa de ADN también ha sido reportada (Bax, B. D., et al., **2010**).

Estructuralmente, la mayor parte de los inhibidores conocidos (con la excepción de QPT-1, los tetrahidroindazoles, NXL101, GSK299423 y ACH-702) poseen una funcionalidad ceto-ácido, ya sea un ácido carboxílico (ciprofloxacina y moxifloxacina, levofloxacina, 2 -piridona y 4-piridonas monocíclicas y bicíclicas), hidroxilamina (quinazolinediones y isoquinolonas tricíclicas), o un grupo hidrazina (quinazolinediones),

que se refieren a la girasa de ADN y la actividad de la topoisomerasa y, presumiblemente, se une a un catión divalente en el complejo activado (véase, Laponogov, I.; Sohi, M. K.; Veselkov, D. A.; Pan, X. S.; Sawhney, R.; Thompson, A. W.; McAuley, K. E.; Fisher, L. M.; Sanderson, M. R. Structural insight into the quinolone-DNA cleavage complex of type IIA topoisomerases (Visión estructural en el complejo de escisión de ADN quinolona de topoisomerasas de tipo IIA). *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009,** *16* (6), 667-669).

La mayoría de los inhibidores también poseen un grupo funcional amino unido al heterociclo núcleo, por lo que estos compuestos de ion híbrido en la naturaleza. Inhibidores de monocíclicos 2-piridona y 4-piridona (por ejemplo, Ro-13-5478) poseen esta funcionalidad amina unido a un grupo fenilo (véase, Tesfaye, B.; Heck, J.V.; Thorsett, E.D. Solicitud de Patente Europea 0308022 A2, **1987**; Narita, H.; Koneshi, Y.; Nitta, J.; Mesumi, S.; Nagaki, H.; Kitayama, I.; Nagai, Y.; Watanbe, Y.; Matsubare, N.; Minami, S.; Saikawa, I.; Solicitud de patente del reino Unido GB2130580, **1983**; y, Narita, H.; Koneshi, Y.; Nitta, J.; Mesumi, S.; Nagaki, H.; Kitayama, I.; Nagai, Y.; Watanbe, Y.; Matsubare, N.; Minami, S.; Saikawa, I. Patente de los Estados Unidos 4,698,352; **1987**).

La naturaleza de ion híbrido de estos inhibidores se refiere a la permeación de estos compuestos en la célula Gram-negativa usando canales de porina (ver, Nikaido, H.; Thanassi, DG Penetration of lipofilic agents with multiple protonation sites into bacterial cells: tetraciclines and fluoroquinolones as examples. (Penetración de agentes lipófilos con múltiples sitios de protonación en células bacterianas: tetraciclinas y fluoroquinolonas como ejemplos). *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993,** *37* (7), 1393-1399; y, Tieleman, D. P.; Berendsen, H. J, A molecular dynamics study of the pores formed by Escherichia coli OmpF porin in a fully hidrated palmitoilooleoilofosfatidilocholine bilayer (Un estudio de dinámica molecular de los poros formados por Escherichia coli OmpF porina en una bicapa completamente hidratada de palmitoiloleoilfosfatidilcolina). *Biofys. J.* **1998,** *74* (6), 2786-2801).

Debido al aumento de la resistencia de múltiples bacterias a los antibióticos que se comercializan en el hospital, así como en la comunidad, se necesita con urgencia el descubrimiento de antibióticos nuevos y sobre todo novedosos (véase, Bonhoeffer, S.; Lipsitch, M.; Levin, BR Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance (Evaluando protocolos de tratamiento para prevenir la resistencia a los antibióticos) Proc Natl Acad Sci EE.UU. A **1997**, *94* (22), 12106-12111; Wang, TA; Lipsitch, M. Upgrading antibiotic use within a class: tradeoff between resistance and treatment success. (Actualización/Mejoramiento de uso de antibióticos dentro de una clase: disyuntiva/compromiso entre la resistencia y el éxito del tratamiento) *Proc. Natl. Acad Sci*

EE.UU. A **2006**, *103* (25), 9655-9660, y, Payne, DJ; Gwynn, MN; Holmes, DJ; Pompliano, DL Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. (Drogas para bichos malos: enfrentar los retos de descubrimiento antibacterial) *Nat. Rev. Drug Descov.* **2007**, *6* (1), 29-40).

Aproximadamente el 70% de las cepas bacterianas que causan infecciones nosocomiales son resistentes a al menos uno de los fármacos más comúnmente utilizados para tratar tales infecciones, y 25% de los casos de neumonía bacteriana han demostrado ser resistentes a la penicilina (Todar, Todar's Online textbook of Bacteriology (Libro de texto en línea de K. Todar de Bacteriología, http://www.textbookofbacteriology.net/). Recientemente, ha habido una disminución dramática en el número de nuevas aprobaciones de antibióticos, en los que sólo dos nuevas entidades se han aprobado en los últimos dos años.

Hay algunos antibióticos disponibles que han tenido éxito contra el MRSA (Stafiloococcus aureus resistente a la meticilina) (véase, Perry, C. M.; Jarves, B. Linezolid: a review of their use in the management of serious Gram-positive infections (Linezolid: una revisión de su uso en el tratamiento de infecciones graves Gram-positivas). *Drugs* **2001,** *61* (4), 525-551; Peterson, L. R. A review of tigecicline--the first glycilcicline (Una revisión de la tigeciclina - la primera glicilciclina) *Int. J. Antimicrob. Agents* **2008,** *32 Suppl 4*, S215-S222; Chu, D. T. Recent developments in macrolides and ketolides (La evolución reciente de los macrólidos y cetólidos). *Curr. Opin. Microbiol.* **1999,** *2* (5), 467-474; Kahne, D.; Leimkuhler, C.; Lu, W.; Walsh, C. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics (Antibióticos glicopéptidos y lipoglicopéptidos. *Chem. Rev.* **2005,** *105* (2), 425-448; y, Zhanel, G. G.; Lam, A.; Schweizer, F.; Thomson, K.; Walkty, A.; Rubinstein, E.; Gin, A. S.; Hoban, D. J.; Noreddin, A. M.; Karlowsky, J. A. Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cefalosporin (Ceftobiprole: una revisión de cefalosporina de amplio espectro y anti-MRSA *Am. J. Clin. Dermatol.* **2008,** *9* (4), 245-254), pero no ha habido nuevos agentes clínicamente aprobados dirigidos a bacterias Gram-negativas.

Las quinolonas han demostrado ser altamente eficaces en la clínica, pero el despliegue a gran escala de estos fármacos actuales, en parte debido al uso genérico de las quinolonas de segunda generación eficaces (por ejemplo, ciprofloxacina), pone en peligro su utilidad futura a largo plazo. La resistencia a quinolonas ya está aumentando en los hospitales y la comunidad en general. Por lo tanto, se espera que los nuevos fármacos dirigidos a los patógenos Gram-negativos MDR ayuden a abordar esta importante necesidad médica no cubierta (véase, Talbot, G. H.; Bradley, J.; Edwards, J. E., Jr.; Gilbert, D.; Scheld, M.; Bartlett, J. G. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline

from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of América (Los bichos malos necesitan medicinas: una actualización de la línea de desarrollo de disponibilidad Antimicrobiana del Grupo de Trabajo de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (. *Clin. Infect. Des.* **2006,** *42* (5), 657-668; y, Rice, L. B. Unmet medical needs in antibacterial therapy (Necesidades médicas no cubiertas en el tratamiento antibacteriano). *Biochem. Farmacol.* **2006,** *71* (7), 991-995).

Conforme la resistencia a los antibióticos comercializados continúa aumentando, y nuevos antibacterianos no han sido producidos fácilmente por la industria farmacéutica, la disponibilidad de nuevos agentes antibióticos y antibacterianos es esencial para superar la resistencia pre-existente y creciente. Como monoterapia efectiva, se necesitan nuevos compuestos activos contra cepas MDR de *E. coli* y agentes patógenos de *A. baumannii*, así como otras cepas bacterianas de gran interés, incluidos los que puedan emplearse como agentes de bioterrorismo. Nuevos compuestos que se unen de manera diferente que los inhibidores de la síntesis de ADN existentes y las nuevas terapias con combinaciones de agentes antibacterianos y antibióticos que tienen actividades aditivas o sinérgicas, incluidas combinaciones con quinolonas actuales permitirían largos tiempos de vida clínicos de agentes antibacterianos comprobados contra un objetivo validado mecánicamente. En consecuencia, la disponibilidad de dichos compuestos y terapias proporcionaría un beneficio significativo para la salud humana actual y futura con una alta probabilidad de éxito en varios frentes para el control de las infecciones bacterianas difíciles por un número de años en el futuro.

Compuestos a base de 6-metoxiquinolina para uso como inhibidores antibacterianos de la topoisomerasa que poseen actividades Gram-negativas han sido reportados por Glaxo-SmithKline, Johnson & Johnson y Novexel. Achillion y Rib-x Pharmaceuticals también han informado de esotiazoloquinolones y quinolona (delafloxacin), respectivamente, que poseen actividad frente a cepas Gram-positivos resistentes, incluyendo MRSA. Otros ejemplos en la literatura incluyen AM-1954 (Kyorin), DC-159a y DX-619 (Diaiichi), JNJ-Q2 (Johnson & Johnson), WQ-3813 (Wakunaga). Sin embargo, todos estos compuestos se derivan de un resto de quinolona. Pfizer, Astra Zeneca, Achaogen y Targanta describen adicionalmente compuestos a base de quinolona que poseen un espectro expandido de actividad, especialmente contra las cepas Gram-positivas. Recientemente, la literatura desde 2005 hasta 2010 ha sido objeto de estudio de nuevos antibióticos de quinolona (véase, Wiles, J.A.; Bradbury, B.J.; Pucci, M.J. New quinolone antibiotics: a survey of the literature from 2005 to 2010 (Nuevos antibióticos de quinolonas: un estudio de la literatura desde 2005 hasta 2010). *Expert Opin. Ther. Patents,* **2010**, *20(10)*, 1295-1319), incluyendo

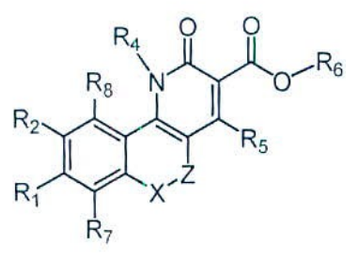
el desarrollo de compuestos de AstraZeneca, Vertex Pharmaceuticals y Pfizer que actúan sobre la subunidad girasa B de la enzima.

A pesar de la disponibilidad de agentes basados en quinolona, la resistencia pre-existente y la creciente a dichos agentes requiere la disponibilidad de nuevos agentes antibióticos y antibacterianos. Sin embargo, la alta conservación de secuencia de identidad entre la girasa de ADN y enzimas de topoisomerasa IV sigue proporcionando una oportunidad para el descubrimiento y desarrollo de inhibidores de no-quinolona que poseen un amplio espectro de actividad frente a estos objetivos. La presente descripción se refiere a compuestos que tienen actividad hacia los de tipo salvaje y las bacterias resistentes a múltiples fármacos. La presente descripción también se refiere a compuestos que tienen actividad contra cepas Gram-negativas resistentes a las quinolonas (incluyendo cepas resistentes a múltiples fármacos), así como la actividad antibacteriana a patógenos Gram-positivos resistentes a MDR (incluyendo cepas de MRSA). La presente descripción también se refiere a compuestos con selectividad entre la topoisomerasa IV bacteriana y la inhibición de la enzima girasa de ADN en comparación con la inhibición de la enzima topoisomerasa II humana. La presente descripción se refiere además a compuestos que se pueden combinar con agentes antibacterianos conocidos para proporcionar actividad aditiva o sinérgica, permitiendo así el desarrollo de un producto de combinación para el tratamiento de bacterias Gram-negativas (especialmente cepas MDR) y las infecciones Gram-positivas.

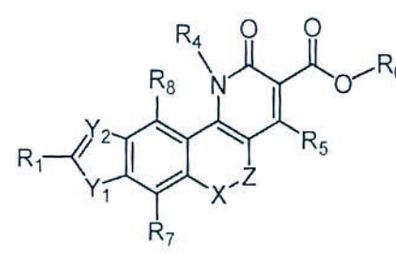
Todos los demás documentos mencionados en el presente documento se incorporan por referencia en la presente solicitud como si se hubiesen establecido aquí.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

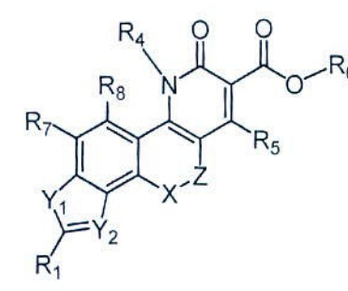
La presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III):



(I)



(II)



(III)

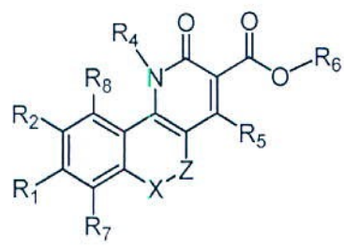
12.

En la cual R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, Y_1, Y_2, X y Z son como se definen en el presente documento, y las formas y composiciones de los mismos, y también se refiere a usos de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) y métodos para tratar o mejorar una infección bacteriana, o para tratar o mejorar una infección bacteriana resistente a múltiples fármacos (MDR).

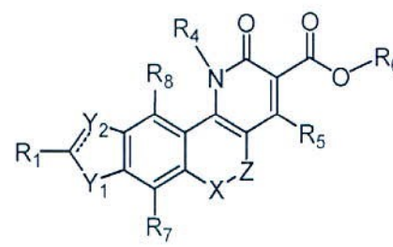
La presente descripción se refiere además a un compuesto de Fórmula (I) que tiene actividad hacia bacterias de tipo salvaje y bacterias resistentes a múltiples fármacos. La presente descripción también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) que tiene actividad frente a cepas Gram-negativas resistentes a las quinolonas (incluyendo cepas resistentes a múltiples fármacos), así como la actividad antibacteriana a patógenos Gram - positivos resistentes a múltiples fármacos (incluyendo cepas de MRSA). La presente descripción también se refiere a un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) que tiene selectividad entre la topoisomerasa IV bacteriana y la inhibición de la enzima girasa de ADN en comparación con la inhibición de la enzima topoisomerasa II humana. La presente descripción se refiere además a un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) que se puede combinar con agentes antibacterianos conocidos para proporcionar actividad aditiva o sinérgica, permitiendo así el desarrollo de un producto de combinación para el tratamiento de infecciones Gram-negativas (especialmente cepas resistente a múltiples fármacos) y Gram-positivas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

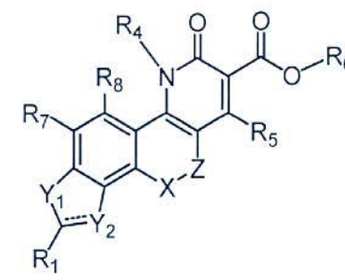
La presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III):



(I)



(II)



(III)

O una forma de la misma, en la cual:

X es un enlace, $N(R_{14})$, S, O, $-CH(R_9)-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-C(R_9)=C(R_{10})-$, $-C(R_9)=C(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-C(R_{10})=C(R_{11})-$, $-O-CH(R_{10})-$,

-$CH(R_9)$-O-, -$N(R_{14})$-$CH(R_{10})$-, -$CH(R_9)$-$N(R_{14})$-, -S-$CH(R_{10})$-, -$CH(R_9)$-S-, -O-$CH(R_{10})$-$CH(R_{11})$-, -$CH(R_9)$-O-$CH(R_{11})$-, -$CH(R_9)$-$CH(R_{10})$-O-, -$N(R_{14})$-$CH(R_{10})$-$CH(R_{11})$-, -$CH(R_9)$-$N(R_{14})$-$CH(R_{11})$-, -$CH(R_9)$-$CH(R_{10})$-$N(R_{14})$-, -S-$CH(R_{10})$-$CH(R_{11})$-, -$CH(R_9)$-S-$CH(R_{11})$-, -$CH(R_9)$-$CH(R_{10})$-S-;

-O-C(O)-$CH(R_{11})$-, -C(O)-O-$CH(R_{11})$-, -$CH(R_9)$-O-C(O)-, -$CH(R_9)$-C(O)-O-, -$N(R_{14})$-C(O)-$CH(R_{11})$-, -C(O)-$N(R_{14})$-$CH(R_{11})$-, -$CH(R_9)$-$N(R_{14})$-C(O)-, -$CH(R_9)$-C(O)-$N(R_{14})$-, -S-C(O)-$CH(R_{11})$-, -C(O)-S-$CH(R_{11})$-, -$CH(R_9)$-S-C(O)- o -$CH(R_9)$-C(O)-S-;

Y_1 es -$N(R_{12})$- o -O-;

Y_2 es -$C(R_{13})$-, -$N(R_{12})$- o -O- en el que la línea descontinua representa un doble enlace que está presente cuando Y_2 es -$C(R_{13})$- y ausente cuando Y_2 es -$N(R_{12})$- oo -O-;

Z es $N(R_{14})$, S, O, C(O) o -$CH(R_3)$-;

R_1 es hidrogeno, halógenoo, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, C_{1-8}alquilo, hidroxilo-C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi, halo-C_{1-8}alcoxi, C_{1-8}alquilo-tio, carboxilo, C_{1-8}alquilo-carbonilo, C_{1-8}alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino, C_{2-8}alquenilo-amino, $(C_{2-8}alquenilo)_2$-amino, C_{2-8}alquinilo-amino, $(C_{2-8}alquinilo)_2$-amino, amino-C_{1-8}alquilo, C_{1-10}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, C_{2-8}alquenilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{2-8}alquenilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, C_{2-8}alquinilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{2-8}alquinilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo-amino, $(halo\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino, halo-$C_{1-8}$alquilo-amino-$C_{1-8}$alquilo, $(halo\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo, C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}alcoxi\text{-}C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)$-amino, $(C_{1-8}alcoxi\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino, C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{1-8}alcoxi\text{-}C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)$-amino-$C_{1-8}$alquilo, $(C_{1-8}alcoxi\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo, amino-$C_{1-8}$alquilo-amino, $(amino\text{-}C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)$amino, C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}alquilo\text{-}amino\text{-}C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)$amino, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo-amino, $[(C_{1-8}alquilo)_2\text{-}amino\text{-}C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]$amino, amino-$C_{1-8}$alquilo-amino-$C_{1-8}$alquilo, $(amino\text{-}C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)$amino-$C_{1-8}$alquilo, C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{1-8}alquilo\text{-}amino\text{-}C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)$amino-$C_{1-8}$alquilo,

$(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,
[$(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]amino-C_{1-8}alquilo, hidroxilo-amino,
hidroxilo-C_{1-8}alquilo-amino, (hidroxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino,
(hidroxilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino, hidroxilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,
(hidroxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,
hidroxilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo-amino,
(hidroxilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino,
(hidroxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo-amino,
[(hidroxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]amino,
(C_{1-8}alquilo-carbonilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alquilo-amino-carbonilo,
(C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-carbonilo, (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-carbonilo-C_{1-8}alquilo-
amino-C_{1-8}alquilo, C_{3-14}cicloalquilo, C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo,
C_{3-14}cicloalquilo-oxi, C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alcoxi, C_{3-14}cicloalquilo-amino,
C_{3-14}cicloalquilo-amino-C_{1-8}alquilo,
(C_{3-14}cicloalquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,
(C_{3-14}cicloalquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo,
C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,
(C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,
(C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, arilo, arilo-C_{1-8}alquilo,
arilo-C_{1-8}alcoxi, arilo-amino, (arilo,C_{1-8}alquilo)amino, (arilo)$_2$-amino,
arilo-amino-C_{1-8}alquilo, (arilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,
(arilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, arilo-C_{1-8}alquilo-amino,
(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, (arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino,
arilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,
(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C_{1-8}alquilo,
heteroarilo-amino, heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino,
(heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, (heteroarilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino,
heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,
(heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, heterociclilo,
heterociclilo-C_{1-8}alquilo, heterociclilo-oxi, heterociclilo-C_{1-8}alcoxi,
heterociclilo-amino, (heterociclilo,C_{1-8}alquilo)amino, (heterociclilo)$_2$-amino,
heterociclilo-amino-C_{1-8}alquilo, (heterociclilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,
(heterociclilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo,
(heterociclilo,C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,
heterociclilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,
(heterociclilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,

(heterociclilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, heterociclilo-oxi-amino, (heterociclilo-oxi,C_{1-8}alquilo)amino, (heterociclilo-oxi)$_2$-amino, (heterociclilo-oxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, heterociclilo-carbonilo o heterociclilo-carbonilo-oxi;

en donde cada instancia de C_{3-14} cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo es opcionalmente sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado de R_{15}; y,

en donde cada instancia de arilo, heterociclilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado entre R_{16};

R_2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_4 es hidrógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, arilo-C_{1-8}alquilo, en donde el arilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi o C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi, carboxilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino, (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino o C_{1-8}alquilo-SO_2-amino;

R_6 es hidrógeno o C_{1-8}alquilo;

R_7 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_9 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_{10} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_{11} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_{12} es hidrógeno, C_{1-8}alquilo, arilo o heteroarilo, en el cual arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi o C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo;

R_{13} es hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxilo o C_{1-8}alquilo;

R_{14} es hidrógeno, C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alquilo-carbonilo, C_{1-8}alcoxi-carbonilo, arilo o heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con un

sustituyente adicional seleccionado de C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi o C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo;

R_{15} es azido, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, hidroxilo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi, halo-C_{1-8}alcoxi, hidroxilo-C_{1-8}alcoxi, carboxilo, C_{1-8}alquilo-carbonilo, C_{1-8}alcoxi-carbonilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}$alquilo$)_2$-amino, halo-C_{1-8}alquilo-amino, (halo-C_{1-8}alquilo$)_2$-amino, halo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (halo-C_{1-8}alquilo$)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, amino-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{1-8}$alquilo$)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, [$(C_{1-8}$alquilo$)_2$-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]amino-C_{1-8}alquilo C_{1-8}alquilo-tio, amino-carbonilo, C_{1-8}alquilo-amino-carbonilo, $(C_{1-8}$alquilo$)_2$-amino-carbonilo, C_{1-8}alquilo-carbonilo-amino o (carboxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-carbonilo-amino;

R_{16} es C_{3-14}cicloalquilo, C_{3-14}cicloalquilo-amino, arilo, arilo-C_{1-8}alquilo, arilo-amino, (arilo,C_{1-8}alquilo)amino, (arilo$)_2$-amino, arilo-C_{1-8}alquilo-amino, (arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, (arilo-C_{1-8}alquilo$)_2$-amino, arilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (arilo-C_{1-8}alquilo$)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, arilo-amino-C_{1-8}alquilo, (arilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (arilo$)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, arilo-amino-carbonilo, arilo-C_{1-8}alcoxi, arilo-C_{1-8}alcoxi-carbonilo-amino, heteroarilo, heteroarilo-C_{1-8}alquilo, heteroarilo-amino, (heteroarilo$)_2$-amino, heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino, (heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, (heteroarilo-C_{1-8}alquilo$)_2$-amino, heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (heteroarilo-C_{1-8}alquilo$)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, heterociclilo, heterociclilo-C_{1-8}alquilo, heterociclilo-amino-C_{1-8}alquilo o heterociclilo-oxi;

en donde cada instancia de C_{3-14} cicloalquilo es opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado de R_{18};

en donde cada instancia de arilo es opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado de R_{19}; y,

en donde cada instancia de heterociclilo y heteroarilo es opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado de R_{20};

R_{17} es azido, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi, C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alcoxi, carboxilo, C_{1-8}alcoxi-carbonilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}$alquilo$)_2$-amino, C_{1-8}alquilo-tio, arilo, arilo-C_{1-8}alcoxi, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo-C_{1-8}alquilo o heterococlilo-oxi;

17

R_{18} es amino, C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino, amino-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo o arilo-C_{1-8}alquilo-amino;

R_{19} es halógeno; y,

R_{20} es halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi, C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alcoxi, amino, C_{1-8}alquilo-amino o $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R_1 es

C_{3-14}cicloalquilo seleccionado en cada caso, cuando está presente, entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

arilo seleccionado en cada caso, cuando está presente, de fenilo;

heteroarilo seleccionado en cada caso, cuando está presente, entre pirrolilo, tiazolilo, 1H - 1,2,3 - triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, imidazolilo o piridinilo;

heterociclilo seleccionado en cada caso, cuando está presente, entre azetidinailo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4 - diazepanilo, 1,3- dioxolanilo, 2,5-dihidro- 1H-pirrolilo, dihidro-1H-imidazolilo, 1,4,5,6 - tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,6 - tetrahidropiridinilo, tetrahidro-2H-piranilo, indolinilo, 2,3 -dihidrobenzo [d]oxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazinilo, 3,4 - dihidroisoquinolina-(1H)- il, 1,2,3,4 - tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4 - tetrahidroquinoxalinilo, hexahidropirrol [3,4 - b] [1,4]oxazina- (2H)- il, (4aR, 7aS) -hexahidro-pirrol [3,4 - b] [1,4] oxazina- (4aH)- ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazinilo, (cis)-octahidrociclopenta [c]pirrolilo, hexahidropirrol [3,4 - b] pirrol-(1H)-il, (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrol [3,4 - b] pirrol- (1H)-il, (3aR, 6aS)-hexahidro-pirrol [3,4 - c] pirrol-(1H)-ilo, 5H-pirrol [3,4 - b] piridina- (7H)- il, 5,7-dihidro-6H-pirrol [3,4 - b] piridinilo, tetrahidro-1H-pirrol [3,4 - b] piridina- (2H , 7H , 7aH)-il, hexahidro-1H- pirrol [3,4 - b] piridina- (2H)- il, (4aR, 7aR)-hexahidro-1H-pirrol [3,4 - b] piridina- (2H)- ilo, octahidro- 6H-pirrol [3,4 - b] piridinilo, 2,3,4,9-tetrahidro-1H- carbazolilo, 1,2,3,4 -tetrahidropirazino [1,2-a] indolilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol [1,2-a] indolilo, (3aR, 6aR)- hexahidrociclopenta [c] pirrol- (1H)-il, (3aR, 4R, 6aS)-hexahidrociclopenta [c] pirrol- (1H)-il, (3aR, 4S, 6aS)-hexahidrociclopenta [c] pirrol-(1H)-il, (3aR, 5R, 6aS) - hexahidrociclopenta [c] pirrol-(1H)-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, octahidro-2H- isoindolilo, (3aS)-1, 3,3 a, 4,5,6 -hexahidro-2H- isoindolilo, (3aR, 4R, 7aS)-1H - isoindol- (3H, 3aH, 4H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-il, (3aR , 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR, 4R, 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR, 4S, 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, 2,5- diazabiciclo [2.2.1] heptanilo, 2-azabiciclo [2.2.1] hept -5-enilo, 3-azabiciclo [3.1.0] hexanilo,

(1R, 5S, 6S)-3-azabiciclo [3.1.0] hexanilo, (cis, cis)-3-azabiciclo [3.1.0] hexanilo, 3,6- diazabiciclo [3.1.0] hexanilo,(1S, 5R , 6R)-3- azabiciclo [3.2.0] heptanilo, (1S, 5R, 6S)-3-azabiciclo [3.2.0] heptanilo, 5-azaespiro [2.4] heptanilo, 2,6-diazaespiro [3.3] heptanilo, 2,5-diazaespiro [3.4] octanilo, 2,6 - diazaespiro [3.4] octanilo, 2,7-diazaespiro [3.5] nonanilo, 2,7- diazaespiro [4.4] nonanilo, 2-azaespiro [4,5] decanilo o 2,8- diazaespiro [4.5] decanilo.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R_1 es

heteroarilo seleccionado en cada caso, cuando está presente, de piridinilo;

heterociclilo seleccionado en cada caso, cuando está presente, entre azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3-dioxolanilo, dihidro-1H-imidazolilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,4-dihidroisoquinolina-(1H)-il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5H-pirrol [3,4-b] piridina-(7H)-il, tetrahidro-1H-pirrol [3,4-b] piridina-(2H, 7H, 7aH)-il, (3aR, 4R, 6aS)-hexahidrociclopenta [c] pirrol-(1H)-il, (3aR, 4R, 7aS)-1H-isoindol-(3H, 3aH, 4H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-ilo, 2,5-diazabiciclo [2.2.1] heptanilo o (1R, 5S, 6s)-3-azabiciclo [3.1.0] hexanilo.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o Una forma del mismo, en donde R_1 es

heteroarilo seleccionado en cada caso, cuando está presente , a partir de piridina 2 ilo, piridina 3 ilo o piridina-4-il ;

heterociclilo seleccionado en cada caso, cuando está presente , de de-1-ilo, pirrolidina-1 ilo, pirrolidina-2 il, pirrolidina-3-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo, piperidina-1-ilo, piperidina-2 ilo, piperidina-3-ilo, piperidina-4-il, piperazina-1-ilo, piperazina-2-ilo, morfolina-4-il,1,4-diazepan-1-ilo, 1,3-dioxolan-2-il, dihidro- 1H - imidazol-2-ilo, 1,4,5,6 - tetrahidropirimidina-2-ilo, 1,2,3,6 - tetrahidropiridina -4-ilo, tetrahidro-2H-pirano-2-ilo, tetrahidro-2H-pirano-4-ilo, 3,4 - dihidroisoquinolina-2(1H)- il, 1,2,3,4 - tetrahidro-1-ilo, 5H-pirrol[3,4 - b] piridina-6(7H)-il, tetrahidro-1H-pirrol [3,4 - b] piridina-6 (2H , 7H, 7aH) - il, (3aR, 4R, 6aS)-hexahidrociclopenta [c]pirrol-2(1H)-il, (3aR, 4R, 7aS)-1H- isoindol- 2(3H, 3aH, 4H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-ilo, (1R, 5S, 6S)-3-azabiciclo[3.1.0] hexano- 3-ilo o (1R, 5S, 6s)-3-azabiciclo [3.1.0] hexano-6-il.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una

forma del mismo, en donde R_1 es

heteroarilo seleccionado en cada caso, cuando está presente , entre pirrolilo, imidazolilo, tetrazolilo 1H o 2H tetrazolilo ;

heterociclilo seleccionado en cada caso, cuando está presente, entre azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3- dioxolanilo, 2,5- dihidro-1H- pirrolilo, dihidro-1H-imidazolilo, 1,4,5,6 - tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,6 - tetrahidropiridinilo, tetrahidro-2H- piranilo, 3,4 - dihidroisoquinolina- (1H)- il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, hexahidropirrol [3,4-b] [1,4]oxazina- (2H)-il, (4aR , 7aS) -hexahidro-pirrol [3,4 - b] [1,4] oxazina- (4aH) - ilo, (cis) - octahidrociclopenta [c] pirrolilo, hexahidropirrol [3,4 - b] pirrol - (1H) - il,(3aR , 6aR) -hexahidro-pirrol [3,4 - b] pirrol - (1H) - il,(3aR, 6aS)- hexahidropirrol [3,4-c] pirrol- (1H)- ilo, 5H - pirrol [3,4-b] piridina- (7H)- il,5,7- dihidro-6H-pirrol [3,4-b] piridinilo, tetrahidro- 1H- pirrol[3,4-b] piridina- (2H , 7H , 7aH)- il,hexahidro- 1H- pirrol [3,4-b] piridina- (2H)-il,(4aR , 7aR)-hexahidro-1H-pirrol [3,4-b] piridina- (2H)-ilo, octahidro-6H-pirrol [3,4 - b] piridinilo, (3aR , 6aR)-hexahidrociclopenta [c] pirrol- (1H)-il,(3aR, 4R, 6aS)-hexahidrociclopenta [c] pirrol- (1H)-il,(3aR, 4S, 6aS)- hexahidrociclopenta [c] pirrol- (1H)-il,(3aR, 5R, 6aS)-hexahidrociclopenta [c] pirrol- (1H)-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, octahidro-2H- isoindolilo, (3aS) 1,3,3 a ,4,5,6 - hexahidro- 2H-isoindolilo, (3aR, 4R, 7aS)-1H-isoindol- (3H, 3aH, 4H, 5H, 6H, 7H, 7aH) - il,(3aR, 7aS)-octahidro- 2H- isoindolilo, (3aR, 4R, 7aS)-octahidro- 2H-isoindolilo, (3aR, 4S, 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, 2,5 diazabiciclo [2.2.1] heptanilo, 2-azabiciclo [2.2.1] hept -5- enilo, 3- azabiciclo[3.1.0] hexanilo, 3,6- diazabiciclo [3.1.0] hexanilo, (1R, 5S, 6S)-3-azabiciclo [3.1.0] hexanilo, (1S, 5R , 6R)-3- azabiciclo [3.2 0,0] heptanilo, (1S, 5R, 6S)-3-azabiciclo [3.2.0] heptanilo, 5-azaespiro [2.4] heptanilo, 2,6 - diazaespiro[3.3] heptanilo, 2,5-diazaespiro[3.4] octanilo, 2,6-diazaespiro[3.4] octanilo, 2,7-diazaespiro[3.5] nonanilo, 2,7-diazaespiro[4.4] nonanilo, 2-azaespiro[4,5] decanilo o 2,8- diazaespiro[4.5]decanilo .

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, en donde R_1 es

heteroarilo seleccionado en cada caso, cuando está presente, a partir de 1H tetrazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, pirrol-1-ilo o 2H-tetrazol -2-ilo;

heterociclilo seleccionado en cada caso, cuando está presente , a partir de de-1-ilo, pirrolidin-1-il, tetrahidrofurano- 2-il, piperidina-1-il, piperazina-1-il, morfolina-4-il , 2,5- dihidro-1H-pirrol-1- il, hexahidropirrol [3,4-b][1,4] oxazina-6 (2H)-il, (4aR , 7aS)-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,4] oxazin-4 (4aH)-il, (3aR , 6aR)-hexahidro-pirrol[3,4-b] pirrol- 5(1H)-il, (3aR , 6aS)-hexahidro-pirrol [3,4- c] pirrol-2 (1H)- il,

5,7-dihidro-6H- pirrol [3,4- b] piridina-6-il, octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridina-6-ilo, (3aR, 6aR)- hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a (1H)-il, (3aR, 4R, 6aS)-hexahidrociclopenta [c] pirrol -2(1H)- il,(3aR, 4S, 6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2 (1H)-il, (3aR, 5R, 6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il, octahidro- 2H-isoindol-2-il, (3aS)-1,3 , 3a, 4,5,6-hexahidro-2H-isoindol-2-il, (3aR, 7aS)-octahidro-2H- isoindol-2-il, (3aR, 4R, 7aS)-octahidro-2H-isoindol-2-il, (3aR, 4S, 7aS)-octahidro-2H- isoindol- 2-il, 2,5 diazabiciclo[2.2.1]heptano- 2-il, 2-azabiciclo[2.2.1] hept-5-en-2-il , 3- azabiciclo[3.1.0]hexano-3- il, 3,6- diazabiciclo[3.1.0]hexano-3-il, (1R, 5S, 6S)-3- azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il, (1R, 5S, 6S)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-il, (1S, 5R , 6R)- 3-azabiciclo[3.2.0] heptano- 3- il, (1S, 5R, 6S)-3-azabiciclo [3.2.0]heptano-3-il, 5- azaespiro [2.4]heptano-5-il, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-il,2,5-diazaespiro[3.4]octano- 2-ilo, 2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-il,2,7-diazaespiro[3.5]nonano- 2-il, 2,7- diazaespiro[4.4]nonano-2-il, 2-azaespiro[4.5]decano-2-il o 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-il.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una forma de la misma, en la que

R_2 es hidrógeno, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino;

R_3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino; y,

R_4 es hidrógeno o C_{1-8}alquilo

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una forma de la misma, en la que

R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno o C_{1-8}alquilo; y,

R_4 es hidrógeno o C_{1-8}alquilo.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una forma de la misma, en la que

C_{3-14}cicloalquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

(C_{3-14}cicloalquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

arilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

21

(arilo,C_{1-8}alquilo)amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

heteroarilo, en donde heteroarilo es seleccionado de pirrolilo, tiazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, imidazolilo o piridina-il

heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridina-2-il, piridina-3-il o piridina-4-il;

(heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridina-3-ilo o piridina-4-ilo;

heterociclilo, en donde heterociclilo es seleccionado de azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3 dioxolanilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, dihidro-1H-imidazolilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,4-dihidroisoquinolin-(1H)-il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(2H)-ilo, (4aR,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(4aH)-ilo, (cis)-octahidrociclopenta[c]pirrol-il, hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-(1H)-il, (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-(1H)-ilo, 5H-pirrol[3,4-b]piridina-(7H)-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo, tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H,7H,7aH)-il, hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H)-ilo, (4aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H)-ilo, octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo, (3aR,6aR)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,4R,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,4S,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,5r,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, octahidro-2H-isoindolilo, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-hexahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4R,7aS)-1H-isoindol-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ilo, (3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4R,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4S,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-enilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, (cis,cis)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1S,5R,6R)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, (1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, 5-azaspiro[2.4]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,5-diazaspiro[3.4]octanilo, 2,6-diazaspiro[3.4]octanilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonanilo, 2-azaspiro[4.5]decanilo o 2,8-diazaspiro[4.5]decanilo;

22

heterociclilo-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3-dioxolanilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, dihidro-1H-imidazolilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,4-dihidroisoquinolin-(1H)-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(2H)-ilo, (4aR,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(4aH)-ilo, (cis)-octahidrociclopenta[c]pirrol-il, hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-(1H)-il, (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-(1H)-il, (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-(1H)-ilo, 5H-pirrol[3,4-b]piridina-(7H)-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo, tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H,7H,7aH)-il, hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H)-ilo, (4aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H)-ilo, octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridina-il, (3aR,6aR)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,4R,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-il, (3aR,4S,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,5r,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-il, octahidro-2H-isoindol-il, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-hexahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4R,7aS)-1H-isoindol-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ilo, (3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4R,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4S,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-enilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, (cis,cis)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1S,5R,6R)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, (1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, 5-azaspiro[2.4]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,5-diazaspiro[3.4]octanilo, 2,6-diazaspiro[3.4]octanilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonanilo, 2-azaspiro[4.5]decanilo o 2,8-diazaspiro[4.5]decanilo;

heterociclilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado deazetidina-1-ilo o piperidina-4-ilo;

(heterociclilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de piperidina-3-ilo o piperidina-4-ilo;

(heterociclilo,C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de piperidina-3-ilo o piperidina-4-ilo;

heterociclilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de pirrolidina-2-ilo, piperidina-2-ilo, piperidina-3-ilo, piperidina-4-ilo o tetrahidro-2H-piran-4-il; y

(heterociclilo-oxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino seleccionado de tetrahidro-2H-pirano-2-il-oxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una

forma del mismo, en donde R_1 es

heteroarilo, en donde heteroarilo es seleccionado de 1H-tetrazolil, imidazolil, pirrolil o 2H-tetrazolil; y,

heterociclilo, en donde heterociclilo es seleccionado de azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(2H)-il, (4aR,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(4aH)-il, (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-(1H)-il, (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-(1H)-il, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo, octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo, (3aR,6aR)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a(1H)-il, (3aR,4R,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-il, (3aR,4S,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-il, (3aR,5r,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-il, 1,3-dihidro-2H-isoindolil, octahidro-2H-isoindolil, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-hexahidro-2H-isoindolil, (3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindolil, (3aR,4R,7aS)-octahidro-2H-isoindolil, (3aR,4S,7aS)-octahidro-2H-isoindolil, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-enil, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1S,5R,6R)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, (1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, 5-azaspiro[2.4]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,5-diazaspiro[3.4]octanilo, 2,6-diazaspiro[3.4]octanil, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonanilo, 2-azaspiro[4.5]decanilo o 2,8-diazaspiro[4.5]decanilo.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una

forma del mismo, en donde R_1 es

heteroarilo, en donde heteroarilo es seleccionado de 1H-tetrazol-5-il, imidazol-1-il, pirrol-1-il 2H-tetrazol-2-il; y,

heterociclilo, en donde heterociclilo es seleccionado de de-1-il, pirrolidina-1-il, piperidina-1-il, tetrahidrofurano-2-il, piperazina-1-il, morfolina-4-il, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il, hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-6(2H)-il, (4aR,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-4(4aH)-il, (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il, (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridina-6-il, octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridina-6-il, (3aR,6aR)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-3a(1H)-il, (3aR,4R,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il, (3aR,4S,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il, (3aR,5r,6aS)-

hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il, octahidro-2H-isoindol-2-il, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-hexahidro-2H-isoindol-2-il, (3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindol-2-il, (3aR,4R,7aS)-octahidro-2H-isoindol-2-il, (3aR,4S,7aS)-octahidro-2H-isoindol-2-il, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptana-2-il, 2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il, 3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il, 3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexanoa-3-il, (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il, (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-il, (1S,5R,6R)-3-azabiciclo[3.2.0]heptano-3-il, (1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.2.0]heptano-3-il, 5-azaspiro[2.4]heptano-5-il, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-il, 2,5-diazaspiro[3.4]octano-2-il, 2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il, 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il, 2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il, 2-azaspiro[4.5]decano-2-il 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2-il.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una

forma del mismo, en donde R_1 es

heteroarilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridinilo;

heterociclilo, en donde heterociclilo es seleccionado de azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-diazepanil, 1,3-dioxolanil, dihidro-1H-imidazolil, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,4-dihidroisoquinolina-(1H)-il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5H-pirrol[3,4-b]piridina-(7H)-il, tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H,7H,7aH)-il, (3aR,4R,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-il, (3aR,4R,7aS)-1H-isoindol-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo o (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una

forma del mismo, en donde R_1 es

heteroarilo seleccionado en cada instancia, cuando está presente de piridina-2-il, piridina-3-il o piridina-4-il;

heterociclilo seleccionado en cada instancia, cuando está presente de azetidina-1-il, pirrolidina-1-il, pirrolidina-2-il, pirrolidina-3-il, tetrahidrofurano-2-il, piperidina-1-il, piperidina-2-il, piperidina-3-il, piperidina-4-il, piperazina-1-il, piperazina-2-il, morfolino-4-il, 1,4-diazepan-1-il, 1,3-dioxolan-2-il, dihidro-1H-imidazol-2-il, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina-2-il, 1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il, tetrahidro-2H-pirano-2-il, tetrahidro-2H-pirano-4-il, 3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-il, 5H-cirrolo[3,4-b]piridina-6(7H)-il, tetrahidro-1H-cirrolo[3,4-b]piridina-6(2H,7H,7aH)-il, (3aR,4R,6aS)-

hexahidrociclopenta[c]cirrol-2(1H)-il, (3aR,4R,7aS)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-il, (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il o (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-il.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una

forma del mismo, en donde R_{16} es

C_{3-14}cicloalquilo, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropilo o ciclobutilo;

C_{3-14}cicloalquilo-amino, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropil;

arilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo,C_{1-8}alquilo)amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alquilo-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alcoxi, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alcoxi-carbonilo-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

heteroarilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridina-2-il, piridina-4-il, tiazole-2-il o 1H1,2,3-triazol-1-il;

heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridina-2-il, piridina-3-il o piridina-4-il;

heterociclilo, en donde heterociclilo es seleccionado de pirrolidina-1-il o morfolino-4-il;

heterociclilo-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de pirrolidina-1-il; y,

heterociclilo-oxi, en donde heterociclilo es seleccionado de tetrahidro-2H-pirano-2-il-oxi.

Una modalidad de la presente descripción incluye un compuesto de Fórmula (I) o una

forma del mismo, en donde R_{16} es

arilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

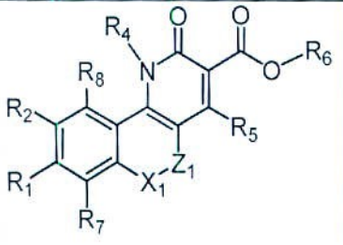
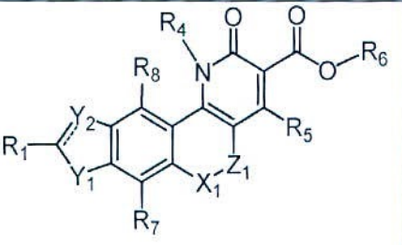
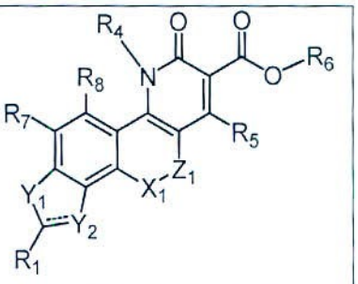
(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

heteroarilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridina-2-il o piridina-4-il;

heterociclilo, en donde heterociclilo es seleccionado de piperidina-1-il; y, heterociclilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-il.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (Ia), Fórmula (IIa) o fórmula (IIIa), respectivamente:

		
(Ia)	(IIa)	(IIIa)

o una forma del mismo, en el que

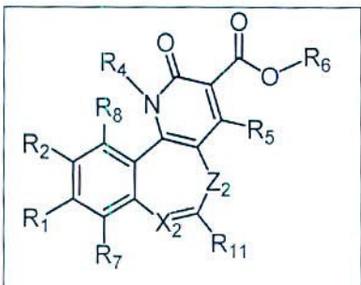
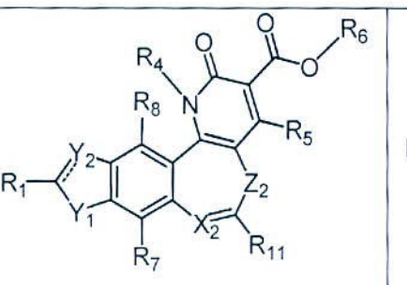
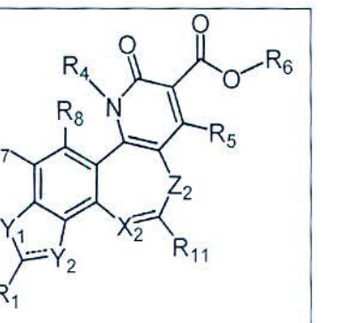
la línea de puntos en la Fórmula (Ia), fórmula (IIa) y Fórmula (IIIa) representa un doble enlace opcionalmente presente;

X_1 es un enlace, $N(R_{14})$, S, O o $-CH(R_9)-$;

Z_1 es $N(R_{14})$, S, O, C(O) o $-CH(R_3)-$ cuando X_1 es un enlace o $-CH(R_9)-$ o, Z_1 is $-CH(R_3)-$ cuando X_1 es $N(R_{14})$, S, o O; y,

todas las otras variables son como se han definido previamente.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (Ib), Fórmula (IIb) o Fórmula (IIIb), respectivamente:

		
(Ib)	(IIb)	(IIIb)

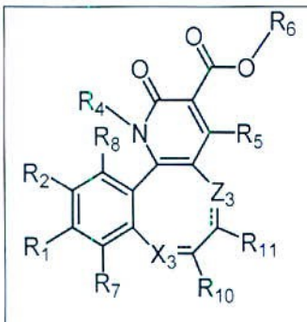
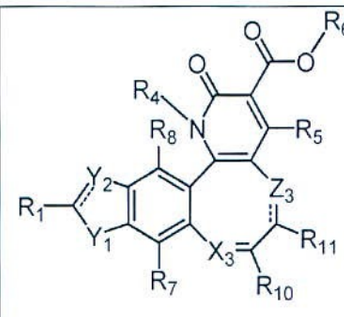
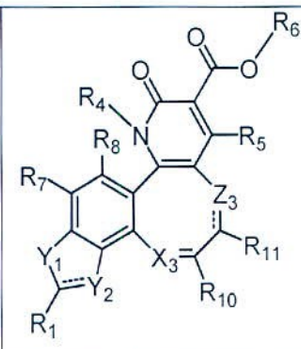
o una forma del mismo, en el que

las líneas de trazos en la fórmula (Ib), Fórmula (IIb) y la Fórmula (IIIb) representan dobles enlaces opcionalmente presentes;

X_2 es $N(R_{14})$, S, O o $-CH(R_9)-$ cuando un doble enlace está ausente; y, X_2 es N o $-C(R_9)-$ cuando está presente un doble enlace, en donde X_2 es $-CH(R_9)-$ cuando Z_2 es $N(R_{14})$, S, O o C(O);

Z_2 es $N(R_{14})$, S, O, C(O) o $-CH(R_3)-$, en donde Z_2 es $-CH(R_3)-$ cuando X_2 es $N(R_{14})$, S o O; y, todas las otras variables son como se han definido previamente.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (Ic), Fórmula (IIc) o Fórmula (IIIc), respectivamente:

		
(Ic)	(IIc)	(IIIc)

o una forma del mismo, en el que

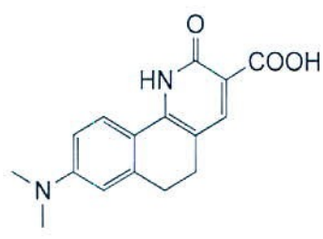
las líneas de trazos en la fórmula (Ic), Fórmula (IIc) y fórmula (IIIc) representan dobles enlaces opcionalmente presentes;

X_3 es $N(R_{14})$, S, O o $-CH(R_9)-$ cuando un doble enlace está ausente; y X_3 es N, S, O o $-C(R_9)-$ cuando un doble enlace está presente, en donde X_2 es $-CH(R_9)-$ cuando Z_2 es $N(R_{14})$, S, O o C(O);

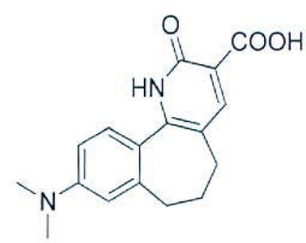
Z_3 es $N(R_{14})$, S, O, C(O) o $-CH(R_3)-$ cuando un doble enlace está ausente; y, Z_3 es N o $-CH(R_3)-$ cuando un doble enlace está presente, en donde Z_2 es $-CH(R_3)-$ cuando X_2 es $N(R_{14})$, S o O; y,

todas las otras variables son como se han definido previamente.

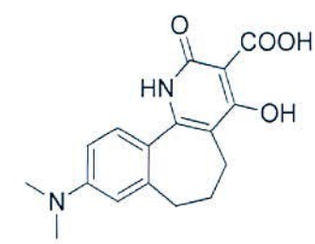
En otra modalidad de la presente descripción, un compuesto o una forma de los mismos se selecciona a partir de:



1

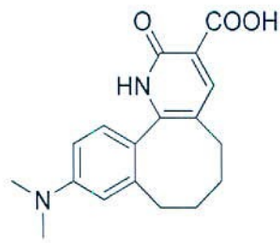


2

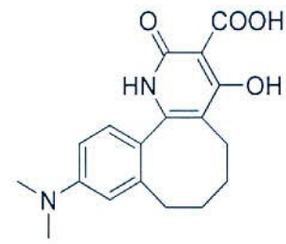


3

28



4



5



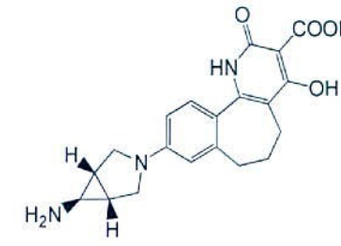
6



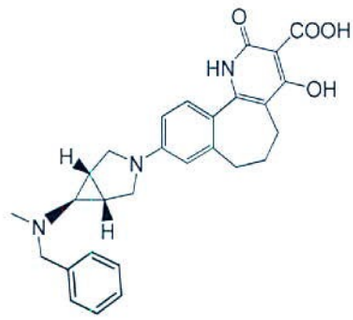
7



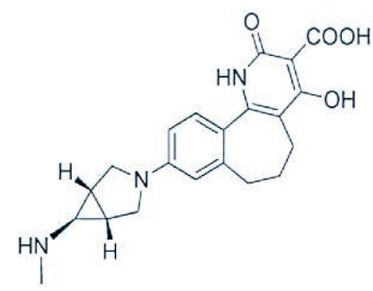
8



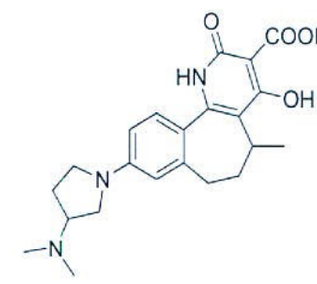
9



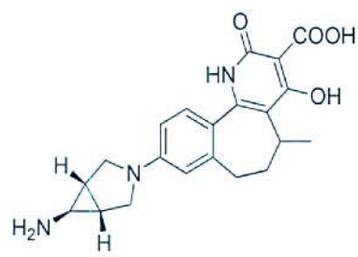
10



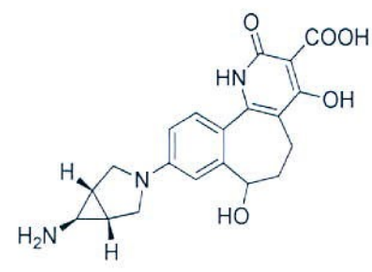
11



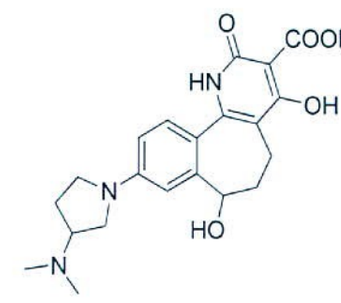
12



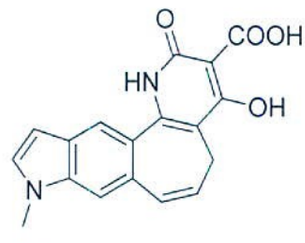
13



14



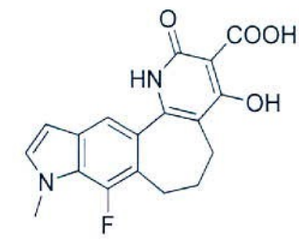
15



16

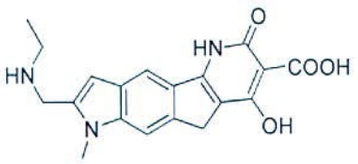


17

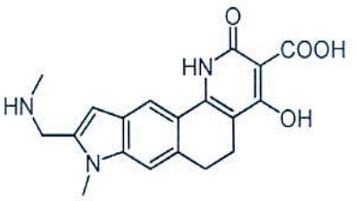


18

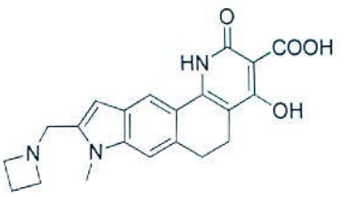
29



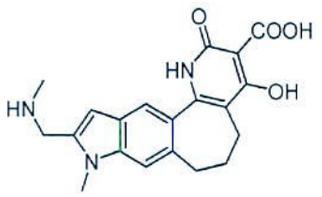
19



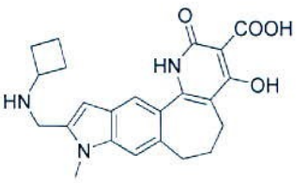
20



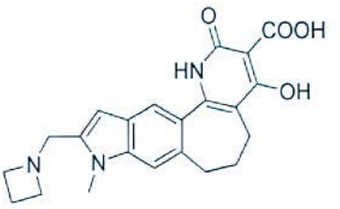
21



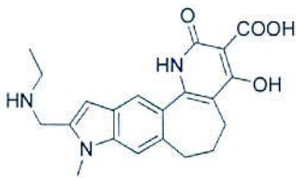
22



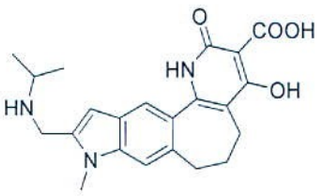
23



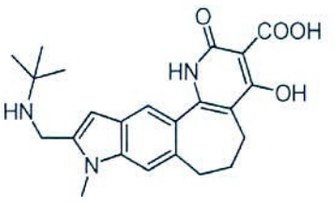
24



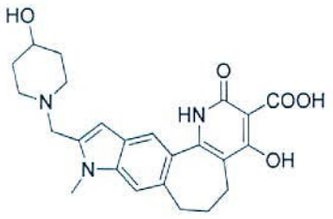
25



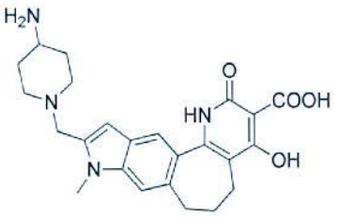
26



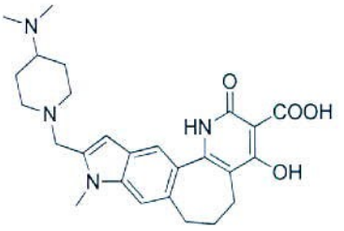
27



28



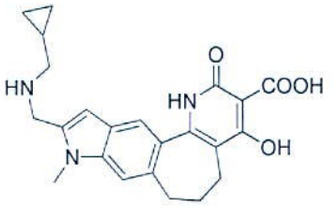
29



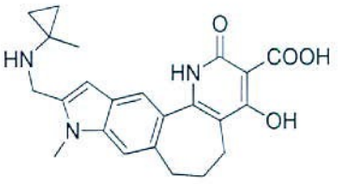
30



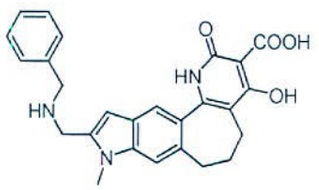
31



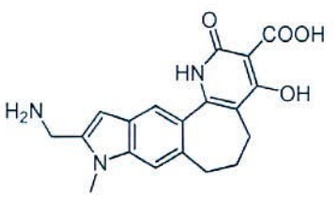
32



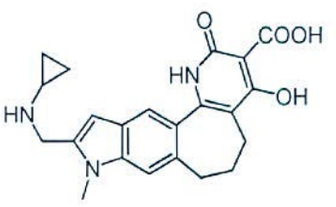
33



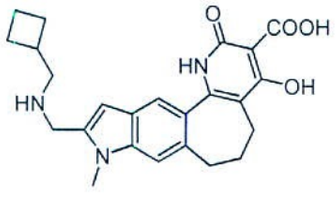
34



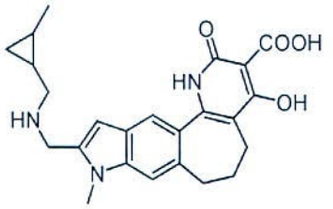
35



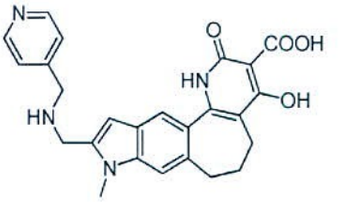
36



37

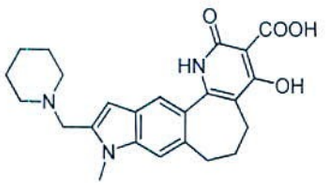


38

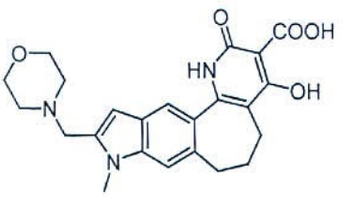


39

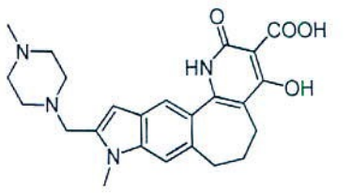
30



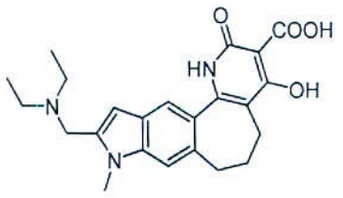
40



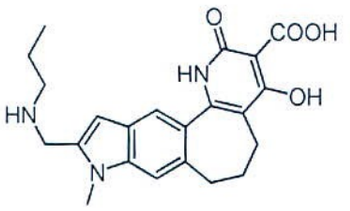
41



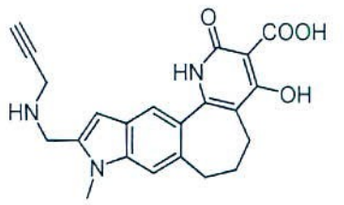
42



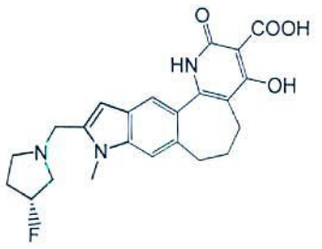
43



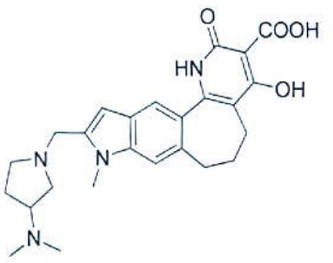
44



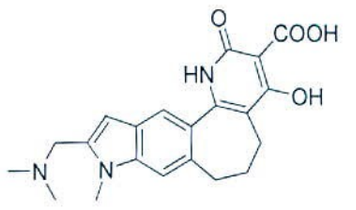
45



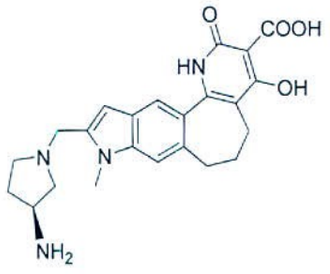
46



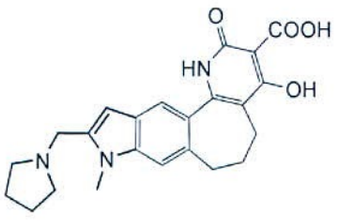
47



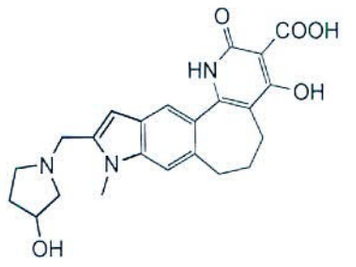
48



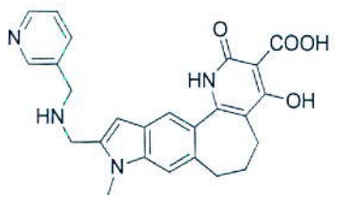
49



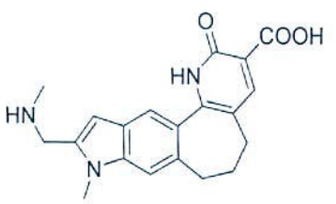
50



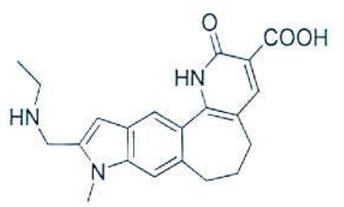
51



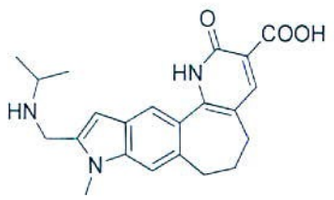
52



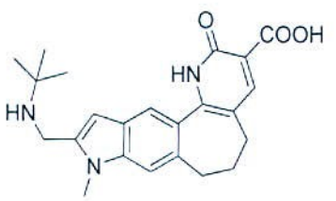
53



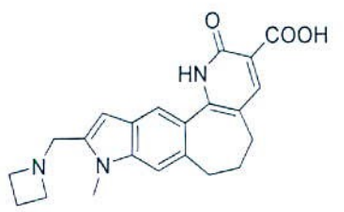
54



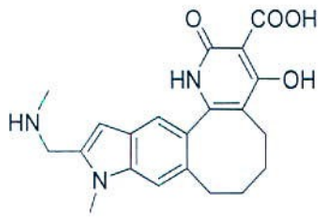
55



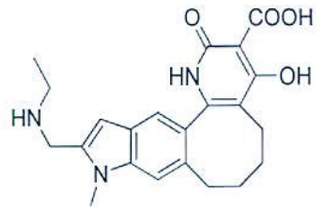
56



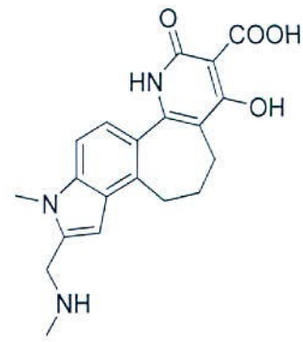
57



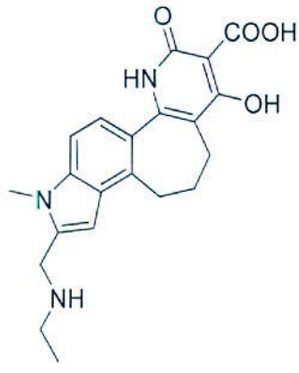
58



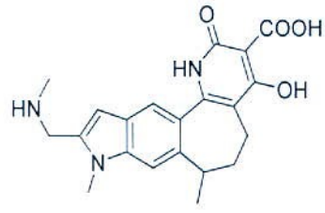
59



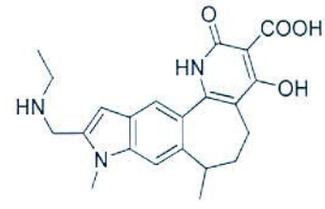
60



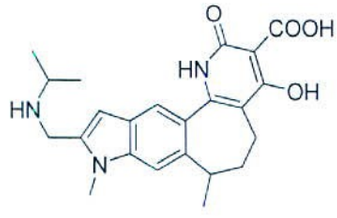
61



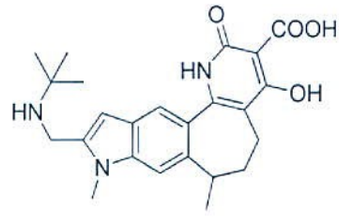
62



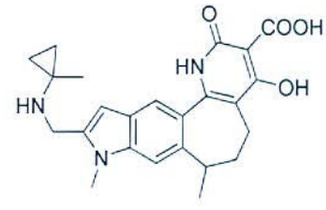
63



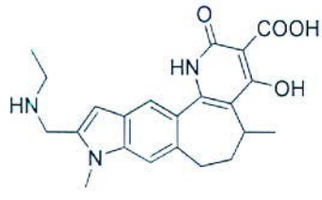
64



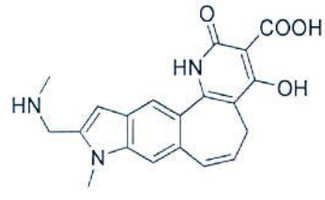
65



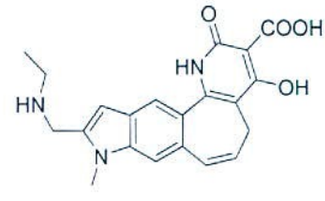
66



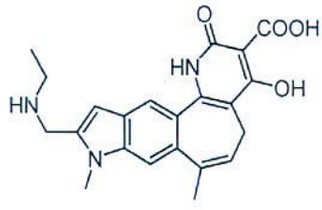
67



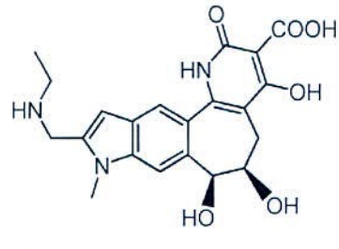
68



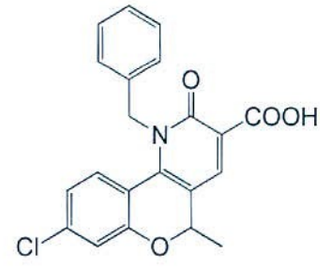
69



70

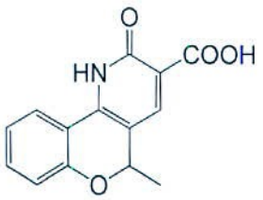


71

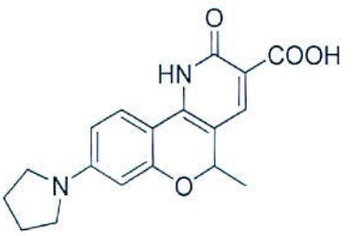


72

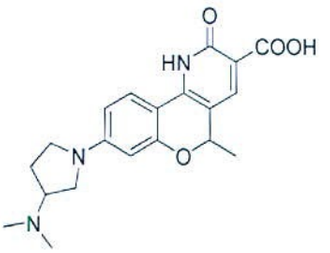
32



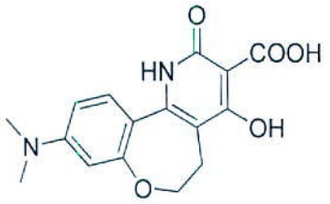
73



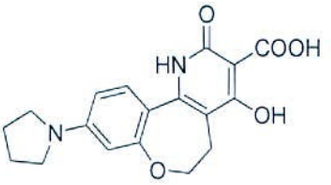
74



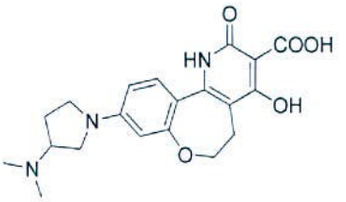
75



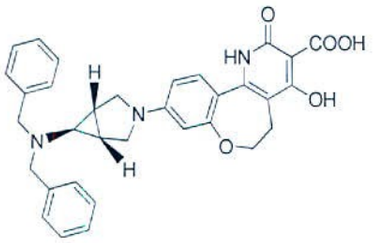
76



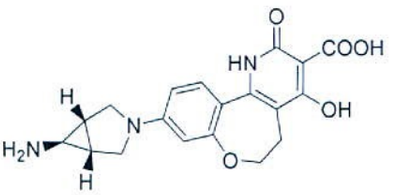
77



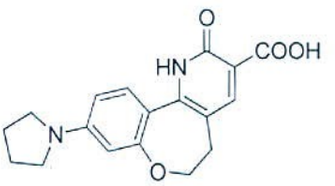
78



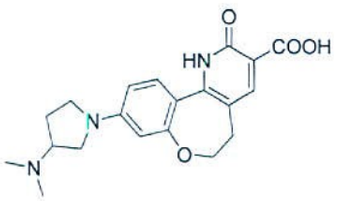
79



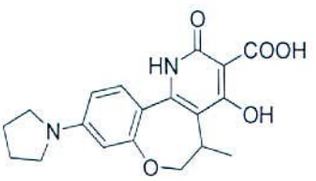
80



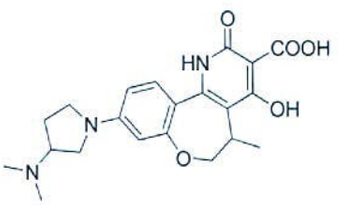
81



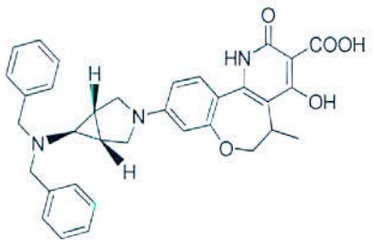
82



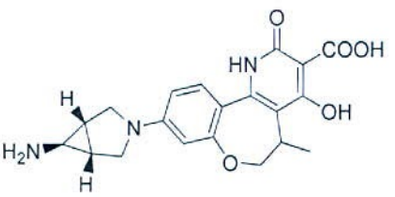
83



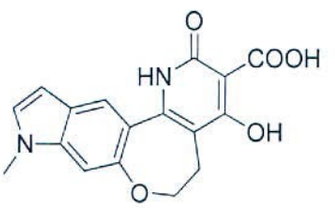
84



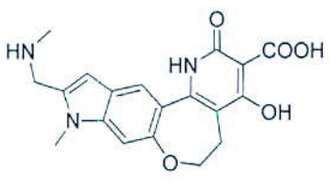
85



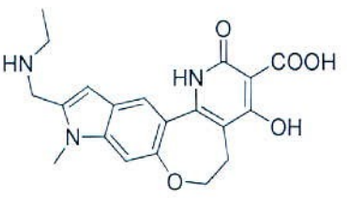
86



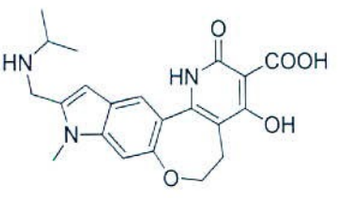
87



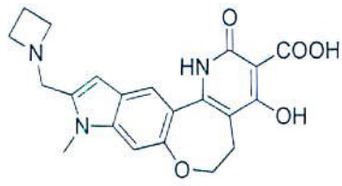
88



89



90



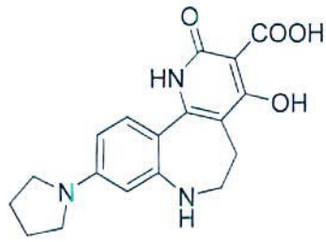
91



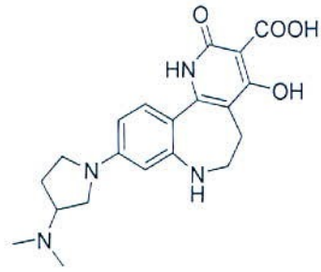
92



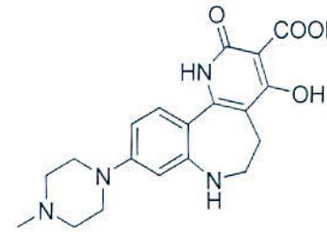
93



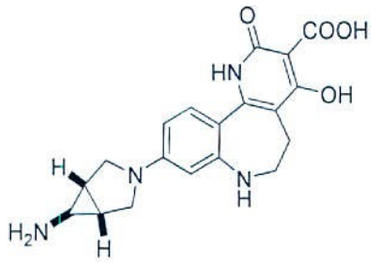
94



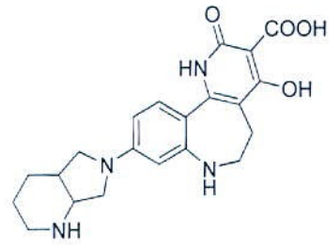
95



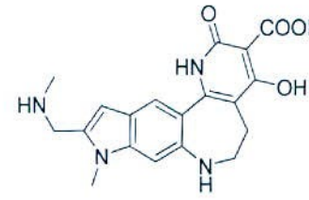
96



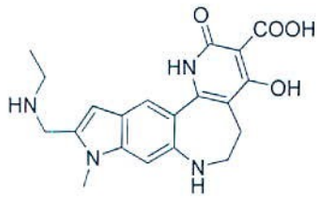
97



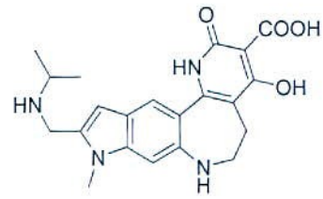
98



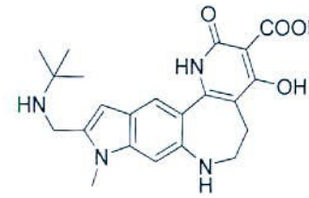
99



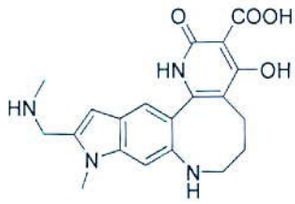
100



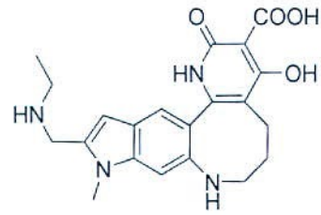
101



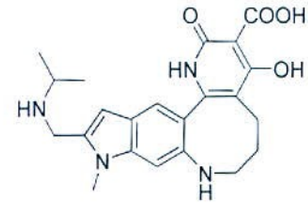
102



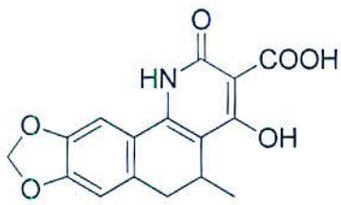
103



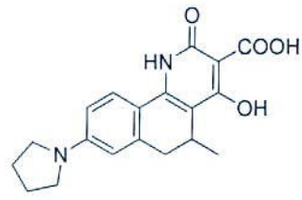
104



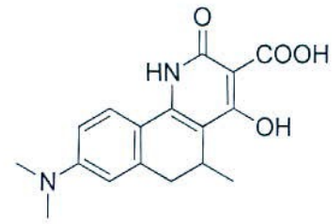
105



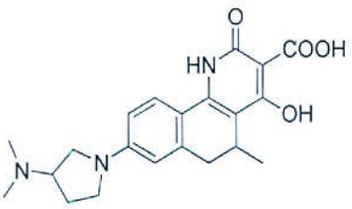
106



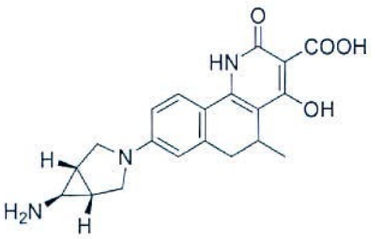
107



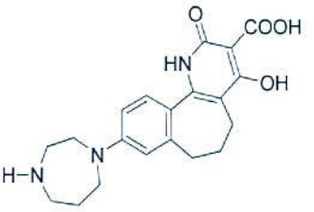
108



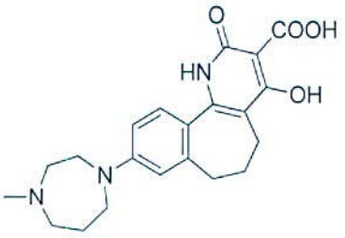
109



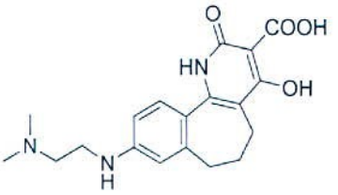
110



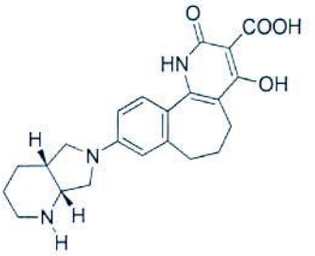
111



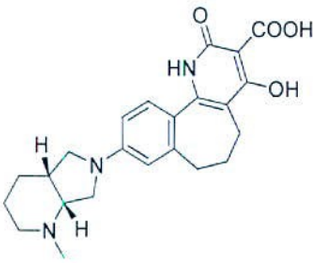
112



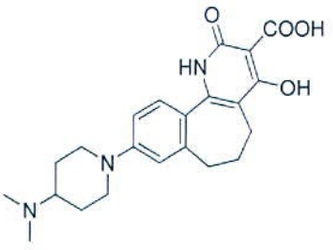
113



114



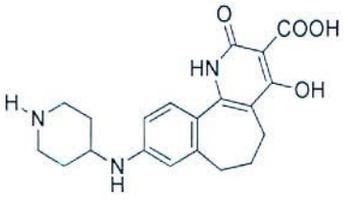
115



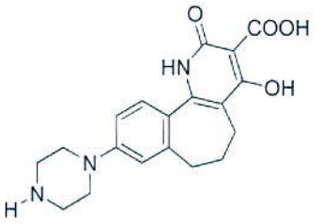
116



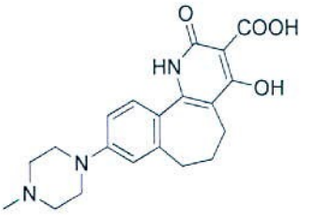
117



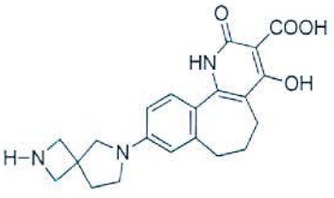
118



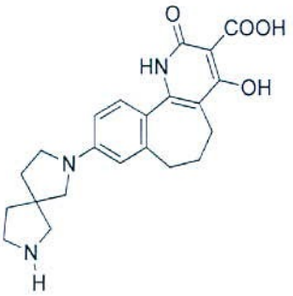
119



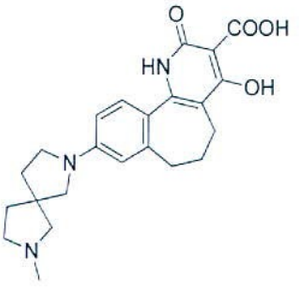
120



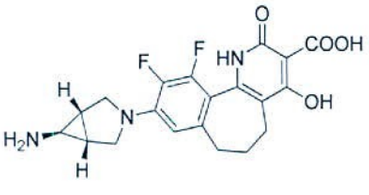
121



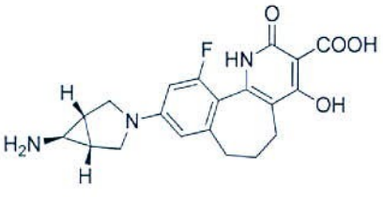
122



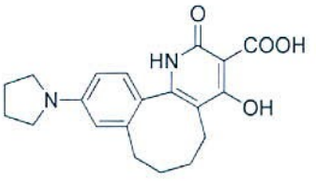
123



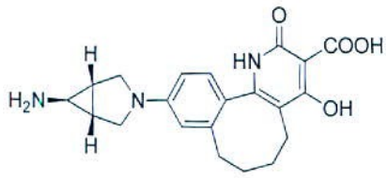
124



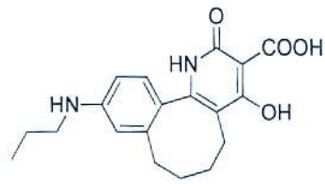
125



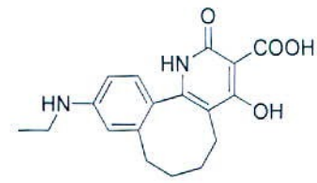
126



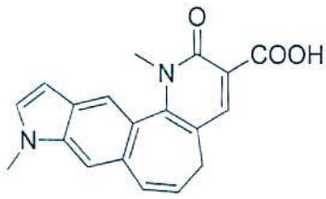
127



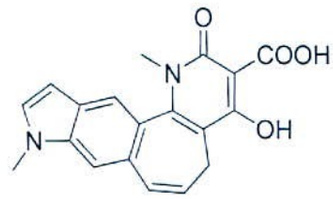
128



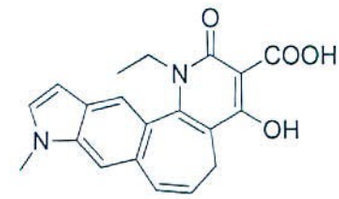
129



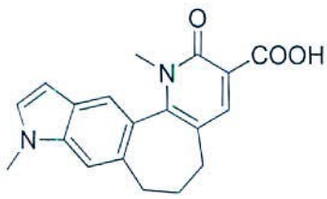
130



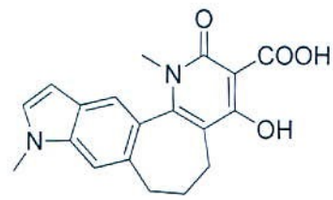
131



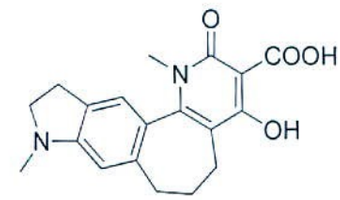
132



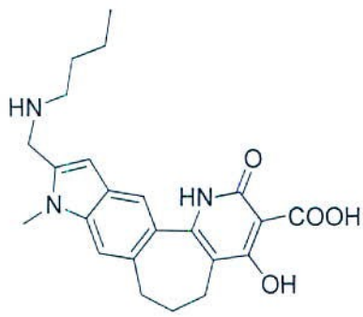
133



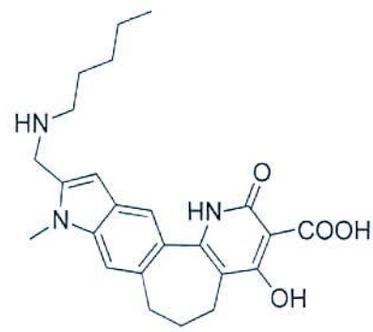
134



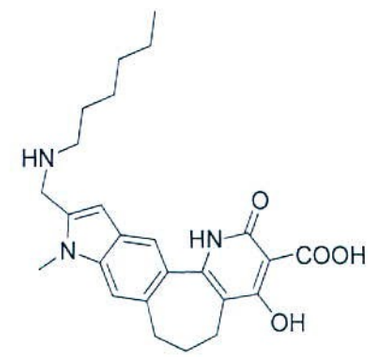
135



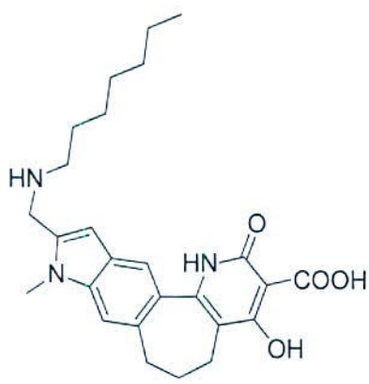
136



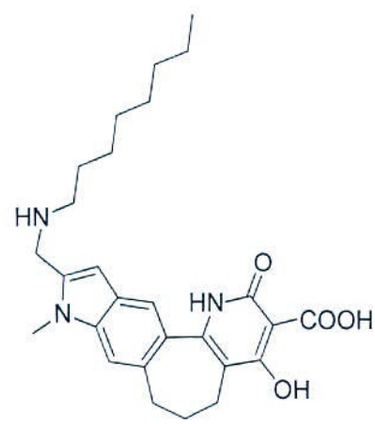
137



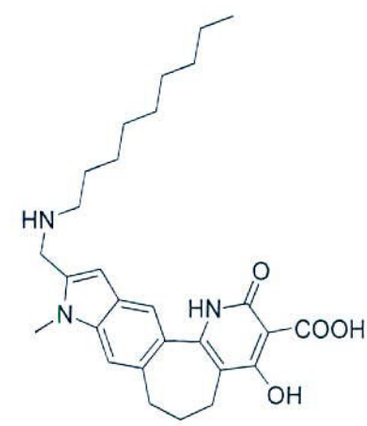
138



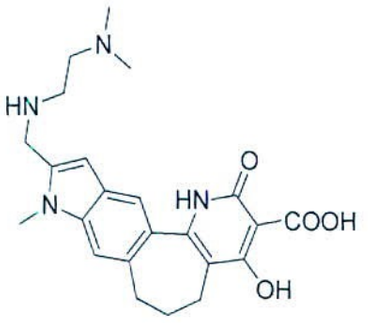
139



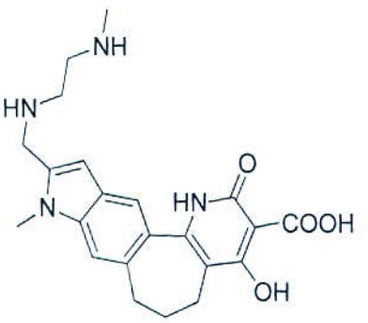
140



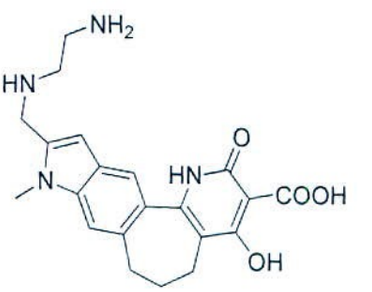
141



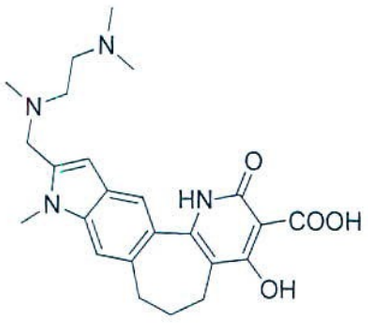
142



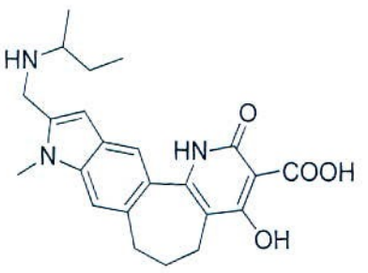
143



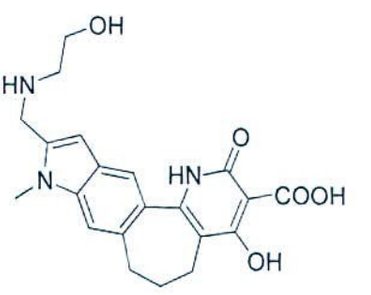
144



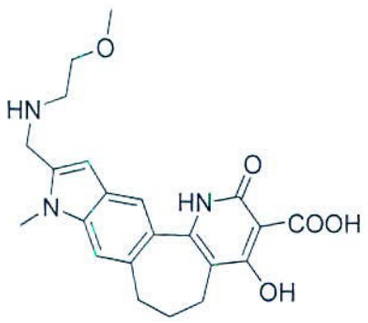
145



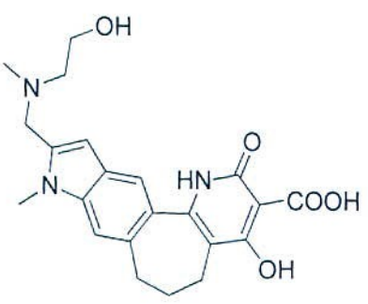
146



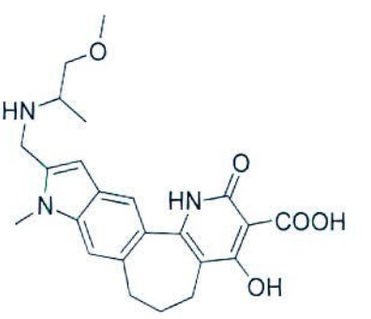
147



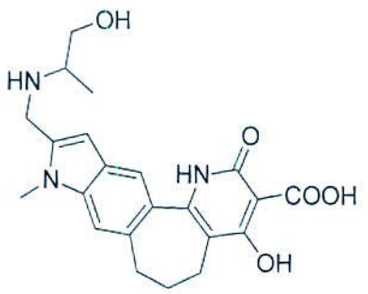
148



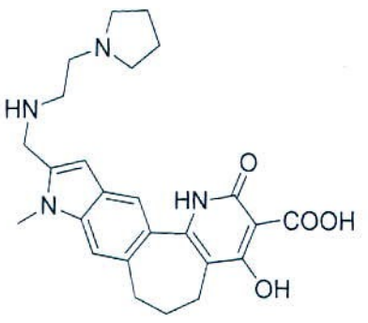
149



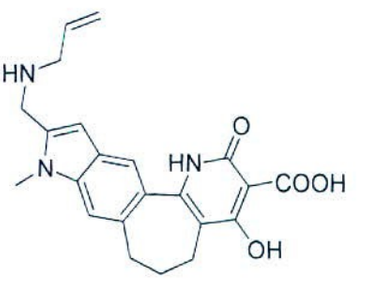
150



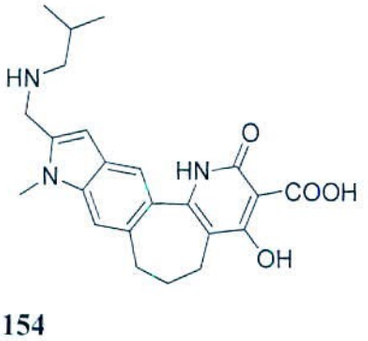
151



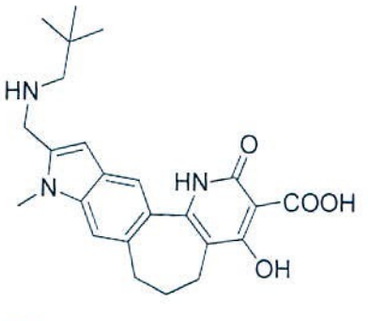
152



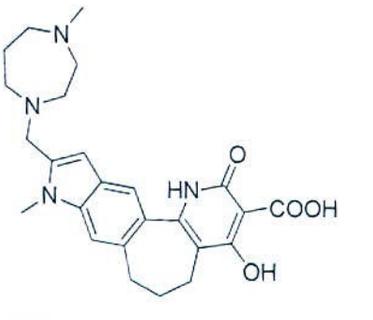
153



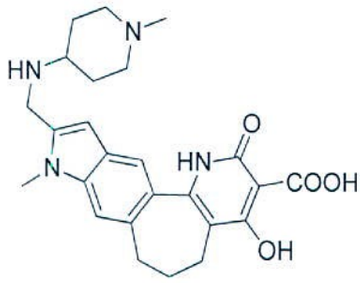
154



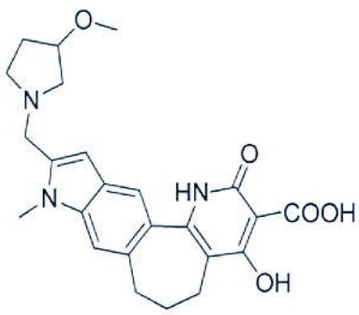
155



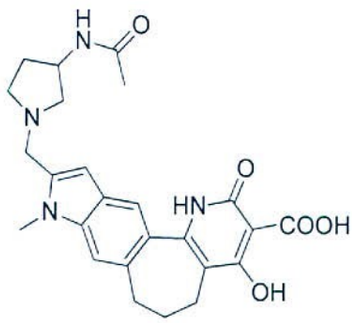
156



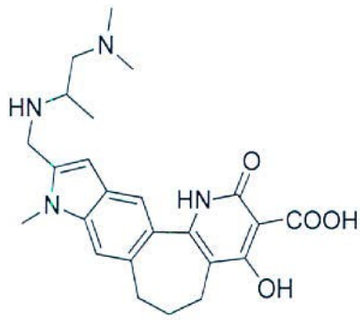
157



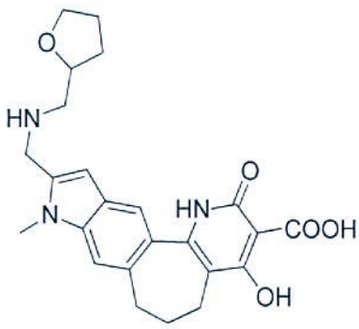
158



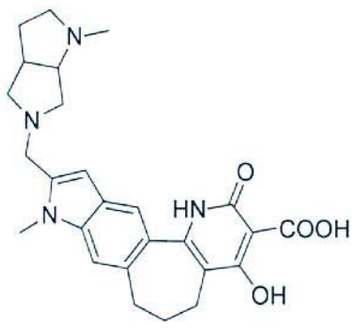
159



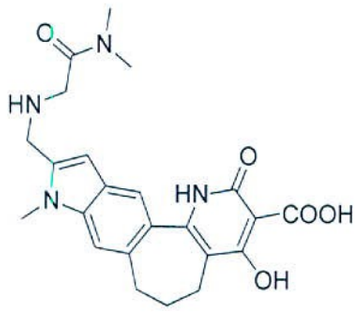
160



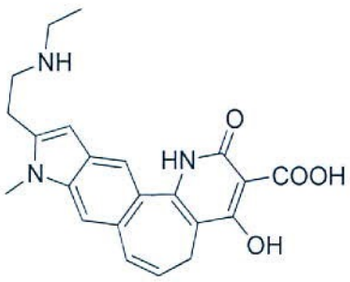
161



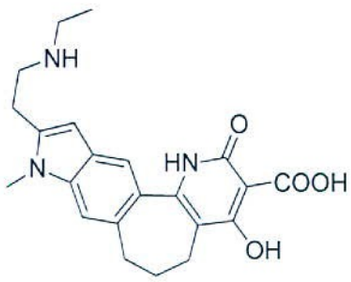
162



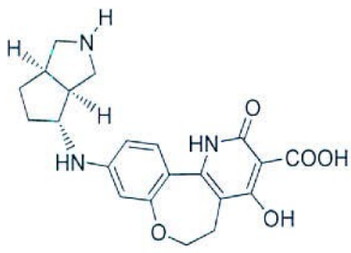
163



164



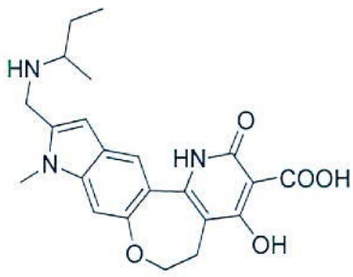
165



166



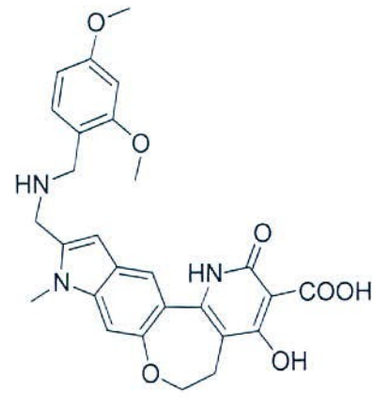
167



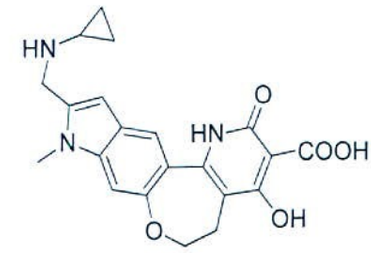
168



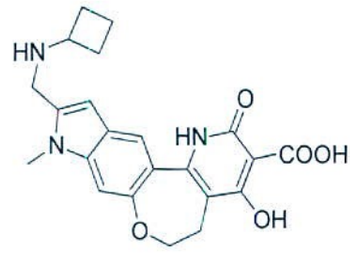
169



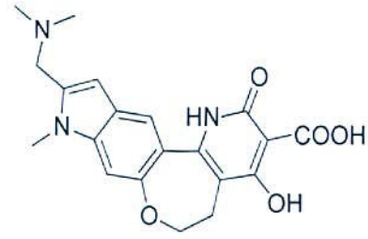
170



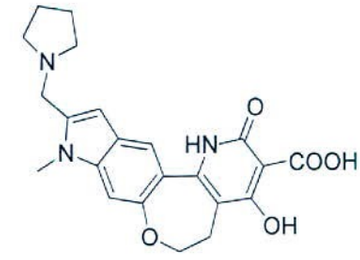
171



172



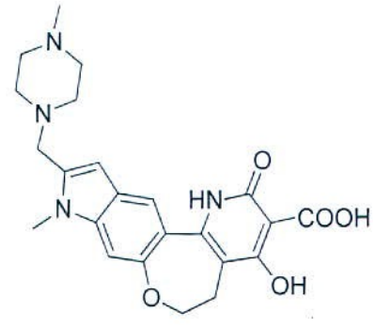
173



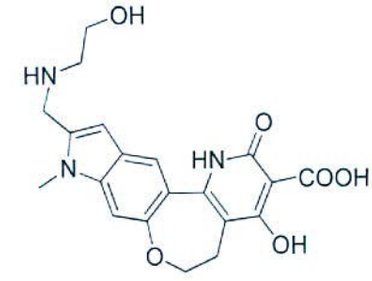
174



175



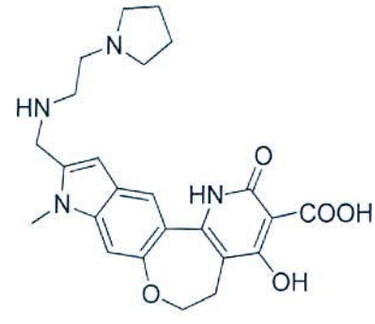
176



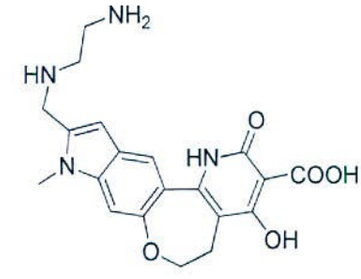
177



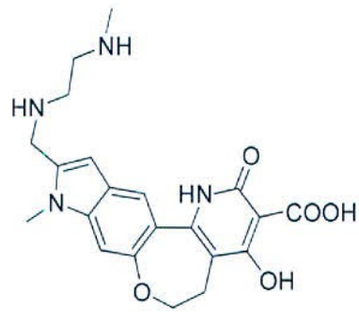
178



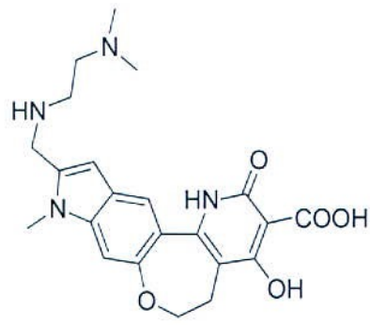
179



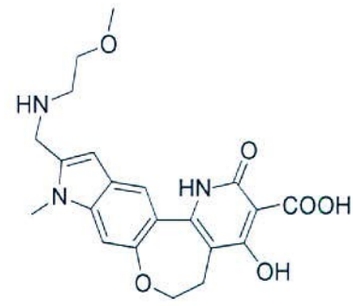
180



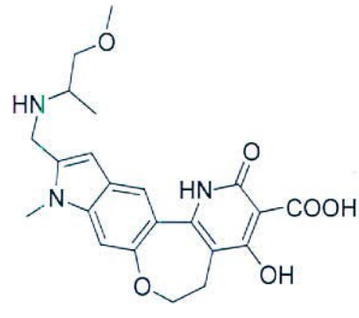
181



182



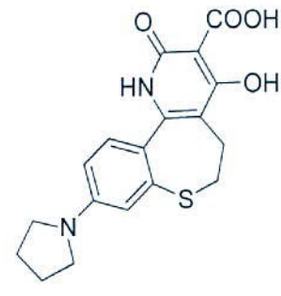
183



184



185, and



186;

en el que la forma del compuesto se selecciona de un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, clatrato, isotopologo, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, polimorfo o forma de tautómero del mismo, y en el que la forma está aislada para su uso.

En otra modalidad de la presente descripción, un compuesto o una forma de los mismos se selecciona a partir de:

1	8-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-ácido carboxílico
2	9-(dimetilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico
3	9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico
4	10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico
5	10-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico
7	4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico
16	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico
17	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico
18	8-fluoro-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

72 1-benzil-8-chloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico

73 5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico

74 5-metilo-2-oxo-8-(pirrolidina-1-il)-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico

76 9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico

77 4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico

81 2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico

83 4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico

87 4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico

93 4-hidroxi-7-metilo-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico

94 4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico

106 4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-h]quinolina-3-ácido carboxílico

107 4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-8-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-ácido carboxílico

108 8-(dimetilamino)-4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-ácido carboxílico

126 4-hidroxi-2-oxo-10-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

128 4-hidroxi-2-oxo-10-(propilamino)-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

129 10-(etilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

130 1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

131 4-hidroxi-1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

132	1-etil-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico
133	1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico
134	4-hidroxi-1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico
135	4-hidroxi-1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9,10,11-octahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico
185	9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]tiepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico, and
186	4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]tiepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico;

en el que la forma del compuesto se selecciona de un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, clatrato, isotopólogo, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, polimorfo o forma de tautómero del mismo.

En otra modalidad de la presente descripción, la forma se aísla para su uso.

En otra modalidad de la presente descripción, un compuesto o una forma del mismo se selecciona de:

Cpd	**Nombre**
6	9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
8	4-hidroxi-9-(3-(metiloamino)pirrolidina-1-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
9	9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico
10	9-((cis,cis)-6-(benzilo(metilo)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
11	4-hidroxi-9-((cis,cis)-6-(metiloamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
12	9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
13	9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico

Cpd	Nombre
14	9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4,7-dihidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico
15	9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4,7-dihidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
19	2-((etilamino)metilo)-8-hidroxi-1-metilo-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-clorhidrato de ácido carboxílico
20	4-hidroxi-8-metilo-9-((metiloamino)metilo)-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
21	9-(azetidina-1-ilmetilo)-4-hidroxi-8-metilo-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
22	4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
23	10-((ciclobutilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
24	10-(azetidina-1-ilmetilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
25	10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
26	4-hidroxi-10-((isopropilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
27	10-((tert-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
28	4-hidroxi-10-((4-hidroxipiperidina-1-il)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
29	10-((4-aminopiperidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
30	10-((4-(dimetilamino)piperidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
31	10-((3-aminopiperidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
32	10-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
33	4-hidroxi-9-metilo-10-(((1-metilciclopropilo)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

Cpd	Nombre
34	10-((benziloamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
35	10-(aminometilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
36	10-((ciclopropilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
37	10-(((ciclobutilmetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
38	4-hidroxi-9-metilo-10-((((2-metilciclopropilo)metilo)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
39	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(((piridina-4-ilmetilo)amino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
40	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(piperidina-1-ilmetilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
41	4-hidroxi-9-metilo-10-(morpholinometilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
42	4-hidroxi-9-metilo-10-((4-metilopiperazina-1-il)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
43	10-((dietilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
44	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((propilamino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
45	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((prop-2-yn-1-ilamino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
46	(R)-10-((3-fluoropirrolidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
47	10-((3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
48	10-((dimetilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
49	(S)-10-((3-aminopirrolidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
50	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(pirrolidina-1-ilmetilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

Cpd	Nombre
51	4-hidroxi-10-((3-hidroxipirrolidina-1-il)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
52	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(((piridina-3-ilmetilo)amino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
53	9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
54	10-((etilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
55	10-((isopropilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
56	10-((tert-butilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
57	10-(azetidina-1-ilmetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
58	4-hidroxi-10-metilo-11-((metiloamino)metilo)-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
59	11-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
60	7-hidroxi-1-metilo-2-((metiloamino)metilo)-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-clorhidrato de ácido carboxílico
61	2-((etilamino)metilo)-7-hidroxi-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-clorhidrato de ácido carboxílico
62	4-hidroxi-7,9-dimetilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
63	10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
64	4-hidroxi-10-((isopropilamino)metilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
65	10-((tert-butilamino)metilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
66	4-hidroxi-7,9-dimetilo-10-(((1-metilciclopropilo)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
67	10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

45

Cpd	Nombre
68	4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
69	10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
70	10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
71	(cis)-10-((etilamino)metilo)-4,6,7-trihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
75	8-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
78	9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
79	9-((cis,cis)-6-(dibenziloamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico
80	9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
82	9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
84	9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
85	9-((cis,cis)-6-(dibenziloamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
86	9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
88	4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
89	10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
90	4-hidroxi-10-((isopropilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
91	10-(azetidina-1-ilmetilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
92	10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

Cpd	Nombre
95	9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
96	4-hidroxi-9-(4-metilopiperazina-1-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
97	9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
98	9-(hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-6(2H)-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
99	4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
100	10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
101	4-hidroxi-10-((isopropilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
102	10-((tert-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
103	4-hidroxi-10-metilo-11-((metiloamino)metilo)-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
104	11-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1h-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
105	4-hidroxi-11-((isopropilamino)metilo)-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
109	8-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
110	8-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico
111	9-(1,4-diazepan-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
112	4-hidroxi-9-(4-metilo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
113	9-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
114	9-((4aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-6(2H)-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico

47

Cpd	Nombre
115	4-hidroxi-9-((4aR,7aR)-1-metilohexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-6(2H)-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
116	9-(4-(dimetilamino)piperidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
117	9-(3-(dimetilamino)piperidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
118	4-hidroxi-2-oxo-9-(piperidina-4-ilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
119	4-hidroxi-2-oxo-9-(piperazin-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
120	4-hidroxi-9-(4-metilopiperazina-1-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
121	4-hidroxi-2-oxo-9-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
122	4-hidroxi-2-oxo-9-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
123	4-hidroxi-9-(7-metilo-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
124	9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-10,11-difluoro-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
125	9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-11-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
127	10-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
136	10-((butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
137	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((pentilamino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
138	10-((hexilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
139	10-((heptilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

48

Cpd	Nombre
140	4-hidroxi-9-metilo-10-((octilamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
141	4-hidroxi-9-metilo-10-((nonilamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
142	10-(((2-(dimetilamino)etilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
143	4-hidroxi-9-metilo-10-(((2-(metiloamino)etilo)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
144	10-(((2-aminoetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
145	10-(((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
146	10-((sec-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
147	4-hidroxi-10-(((2-hidroxietilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
148	4-hidroxi-10-(((2-metoxietilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
149	4-hidroxi-10-(((2-hidroxietilo)(metilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
150	4-hidroxi-10-(((1-metoxipropano-2-il)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
151	4-hidroxi-10-(((1-hidroxipropano-2-il)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
152	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(((2-(pirrolidina-1-il)etilo)amino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
153	10-((alilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
154	4-hidroxi-10-((isobutilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
155	4-hidroxi-9-metilo-10-((neopentilamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
156	4-hidroxi-9-metilo-10-((4-metilo-1,4-diazepan-1-il)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

Cpd	Nombre
157	4-hidroxi-9-metilo-10-(((1-metilopiperidina-4-il)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
158	4-hidroxi-10-((3-metoxipirrolidina-1-il)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
159	10-((3-acetamidopirrolidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
160	10-(((1-(dimetilamino)propano-2-il)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
161	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((((tetrahidrofuran-2-il)metilo)amino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
162	4-hidroxi-9-metilo-10-((1-metilohexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
163	10-(((2-(dimetilamino)-2-oxoetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
164	10-(2-(etilamino)etilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico
165	10-(2-(etilamino)etilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico
166	4-hidroxi-9-(((cis)-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-il)-(cis)-amino)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico
167	4-hidroxi-9-metilo-10-(((1-metilciclopropilo)amino)metilo)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
168	10-((sec-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
169	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((propilamino)metilo)-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
170	10-(((2,4-dimetoxibenzilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
171	10-((ciclopropilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
172	10-((ciclobutilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

50

Cpd	Nombre
173	10-((dimetilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
174	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(pirrolidina-1-ilmetilo)-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
175	10-((tert-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
176	4-hidroxi-9-metilo-10-((4-metilopiperazina-1-il)metilo)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
177	4-hidroxi-10-(((2-hidroxietilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
178	4-hidroxi-10-(((1-hidroxipropano-2-il)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
179	4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(((2-(pirrolidina-1-il)etilo)amino)metilo)-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
180	10-(((2-aminoetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
181	4-hidroxi-9-metilo-10-(((2-(metiloamino)etilo)amino)metilo)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
182	10-(((2-(dimetilamino)etilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
183	4-hidroxi-10-(((2-metoxietilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico, y
184	4-hidroxi-10-(((1-metoxipropanoo-2-il)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico;

en el que la forma del compuesto se selecciona de un ácido libre, base libre, hidrato, solvato, clatrato, isotopólogo, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, polimorfo o forma de tautómero del mismo.

En otra modalidad de la presente descripción, la forma se aísla para su uso.

Definiciones químicas

Los términos químicos utilizados anteriormente y en toda la descripción en el presente documento, salvo que se defina específicamente lo contrario, se entenderá por un experto con conocimientos/habilidades ordinarias en la técnica que tienen los siguientes significados indicados.

Como se usa aquí, el término "C_{1-10}alquilo" generalmente se refiere a radicales hidrocarbonados saturados que tienen de uno a diez átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada, incluyendo, sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares. En algunas modalidades, C_{1-10}alquilo incluye C_{1-8}alquilo, C_{1-6}alquilo, C_{1-4}alquilo y similares. Un radical C_{1-10}alquilo puede ser opcionalmente sustituido en donde sea posible por valencias disponibles.

Como se usa aquí , el término "C_{2-8}alquenilo" generalmente se refiere a radicales hidrocarbonados parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más enlaces dobles carbono-carbono en el mismo, incluyendo, sin limitación, etenilo, alilo, propenilo y similares. En algunas modalidades C_{2-8}alquenilo incluye C_{2-6}alquenilo, C_{2-4}alquenilo y similares. Un radical C_{2-8}alquenilo puede ser opcionalmente sustituido en donde sea posible, por valencias disponibles.

Como se usa aquí, el término " C_{2-8}alquinilo" generalmente se refiere a radicales hidrocarbonados parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono en el mismo, incluyendo, sin limitación, etinilo, propinilo y similares. En algunas modalidades, C_{2-8}alquinilo incluye C_{2-6}alquinilo, C_{2-4}alquinilo y similares. Un radical C_{2-8}alquinilo puede ser opcionalmente sustituido en donde sea posible por valencias disponibles.

Como se usa aquí , el término "C_{1-8}alcoxi" generalmente se refiere a radicales de hidrocarburos saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificado de la fórmula : -O-C_{1-8}alquilo, incluyendo, sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y similares. En algunas modalidades, C_{1-8}alcoxi incluye C_{1-6}alcoxi, C_{1-4}alcoxi y similares. Un radical C_{1-8}alcoxi puede ser opcionalmente sustituido en donde sea posible por valencias disponibles.

Como se usa aquí, el término "C_{3-14}cicloalquilo" generalmente se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1H-indanilo, indenilo, naftalenilo tetrahidro y similares. En algunas modalidades, C_{3-14}cicloalquilo incluye C_{3-8}cicloalquilo, C_{5-8}cicloalquilo, C_{3-10}cicloalquilo y similares. Un radical C_{3-14}cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido en donde sea posible por valencias disponibles.

Como se usa aquí , el término " C_{3-14}cicloalquenilo" generalmente se refiere a un radical hidrocarburo parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono químicamente estables en el mismo, incluyendo, sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares. En algunas modalidades, C_{3-14}cicloalquenilo incluye C_{3-8}cicloalquenilo, C_{5-8}cicloalquenilo, C_{3-10}cicloalquenilo y similares. Un radical C_{3-14}cicloalquenilo puede ser opcionalmente sustituido en donde sea posible por valencias disponibles.

Como se usa aquí , el término " arilo " se refiere generalmente a un radical de estructura de anillo de átomo de carbono aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, azulenilo, fenantrenilo y similares. Un radical arilo puede ser opcionalmente sustituido en donde sea posible por valencias disponibles.

Como se usa aquí , el término " heteroarilo " se refiere generalmente a un radical de estructura de anillo de átomo de carbono aromático monocíclico, bicíclico o policíclico en el que uno o más miembros del anillo de átomos de carbono se han sustituido, donde sea permitido por la estabilidad estructural, con uno o más heteroátomos, tales como un O, S o N, incluyendo, sin limitación, furanilo, tienilo (también conocido como tiofenilo), pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piranilo, tiopiranilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, indolizinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, purinilo 9H , quinoxalinilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, acridinilo y similares . Un radical heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido en un miembro de anillo de átomo de carbono o nitrógeno donde sea posible por valencias disponibles.

Como se usa aquí , el término "heterociclilo" se refiere generalmente a un radical saturado o parcialmente insaturado de estructura de anillo de átomo de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico en el que uno o más miembros del anillo de átomos de carbono se han sustituido, donde sea permitido por la estabilidad estructural, con un heteroátomo, tales como o, S o N , incluyendo, sin limitación, oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidrotienilo, tetrahidrotienilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, dihidropirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, dihidroimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, triazolinilo, triazolidinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tetrazolinilo, tetrazolidinilo, dihidro 2H - piranilo, piridinilo dihidro, piridinilo tetrahidro, 1,2,3,6 - tetrahidropiridinilo,

piridinilo hexahidro, pirimidinilo dihidro, pirimidinilo tetrahidro, 1,4,5,6 - tetrahidropirimidinilo, pirazinilo dihidro, pirazinilo tetrahidro, piridazinilo dihidro, piridazinilo tetrahidro, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, triazinilo dihidro, triazinilo tetrahidro, triazinilo hexahidro, 1,4 diazepanilo, dihidro indolilo, indolinilo, indolilo tetrahidro, dihidro indazolilo, indazolilo tetrahidro, dihidro isoindolilo, benzofuranilo dihidro, tetrahidro benzofuranilo, benzotienilo dihidro, tetrahidro benzotienilo, bencimidazolilo dihidro, bencimidazolilo tetrahidro, dihidro benzooxazolilo, 2,3 - dihidrobenzo [d] oxazolilo, tetrahidro benzooxazolilo, benzooxazinilo dihidro, 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazinilo, tetrahidro benzooxazinilo, benzo [1,3] dioxolilo, benzo [1,4] dioxanilo, purinilo dihidro, purinilo tetrahidro, dihidro quinolinilo, quinolinilo tetrahidro, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo dihidro, 3,4 - dihidroisoquinolina-(1H)-ilo, tetrahidro isoquinolinilo, 1,2,3,4 - tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo dihidro, quinazolinilo tetrahidro, dihidro quinoxalinilo, quinoxalinilo tetrahidro, 1,2,3,4 - tetrahidroquinoxalinilo, 1,3- dioxolanilo, 2,5-dihidro-1H - pirrolilo, dihidro-1H-imidazolilo, tetrahidro-2H-piranilo, hexahidropirrol [3,4-b] [1,4] oxazina - (2H)-il, (4aR , 7aS)-hexahidro-pirrol [3,4-b] [1,4] oxazina-(4aH)-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazinilo, (cis)-octahidrociclopenta [c] pirrolilo, hexahidropirrol [3,4- b] pirrol- (1H)-il, (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrol [3, 4-b] pirrol- (1H)- il, (3aR , 6aS)-hexahidro-pirrol [3,4 - c] pirrol-(1H)-ilo, 5H-pirrol [3,4-b]piridina-(7H)- ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrol [3,4-b] piridinilo, tetrahidro-1H-pirrol [3,4-b]piridina- (2H, 7H, 7aH - il, hexahidro-1H-pirrol [3,4-b] piridina-(2H)-il, (4aR, 7aR)-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H)-ilo, octahidro-6-pirrol [3,4-b]piridinilo, 2,3,4,9-tetrahidro-1H- carbazolilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazino [1,2-a]indolilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol [1,2-a]indolilo, (3aR , 6aR)-hexahidrociclopenta [c]pirrol-(1H)- i, (3aR, 4R, 6aS)-hexahidrociclopenta [c]pirrol-(1H)- il, (3aR, 4S, 6aS)-hexahidrociclopenta [c] pirrol -(1H)-il, (3aR, 5R, 6aS)-hexahidrociclopenta [c]pirrol-(1H)-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, octahidro-2H-isoindolilo, (3aS) 1,3,3 a ,4,5,6-hexahidro-2H- isoindolilo, (3aR, 4R, 7aS)-1H- isoindol-(3H, 3aH, 4H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-il, (3aR, 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR, 4R, 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR , 4S, 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, 2,5-diazabiciclo [2.2.1] heptanilo, 2-azabiciclo [2.2.1] hep-5-enilo, 3-azabiciclo [3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabiciclo [3.1.0] hexanilo, (1R, 5S, 6S)-3-azabiciclo [3.1.0]hexanilo,(1S, 5R, 6R)-3-azabiciclo [3.2.0] heptanilo, (1S, 5R, 6S)-3-azabiciclo [3.2.0]heptanilo, 5-azaespiro [2.4]heptanilo, 2,6-diazaespiro [3.3] heptanilo, 2,5-diazaespiro [3.4]octanilo, 2,6-diazaespiro [3.4]octanilo, 2,7-diazaespiro [3.5] nonanilo, 2,7- diazaespiro [4.4] nonanilo, 2-azaespiro [4.5]decanilo, 2,8-diazaespiro [4.5] decanilo y similares. Un radical heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido en un miembro de anillo de átomo de carbono o nitrógeno donde sea posible por valencias disponibles.

Como se usa aquí, el término "C_{2-8}alquenilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{2-8}alquenilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{2-8}alquenilo)_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -$N(C_{2-8}alquenilo)_2$.

Como se usa aquí, el término " C_{2-8}alquenilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{2-8}alquenilo.

Como se usa aquí, el término " $(C_{2-8}alquenilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo " se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-$N(C_{2-8}alquenilo)_2$.

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-O-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-O-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{1-8}alcoxi\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -$N(C_{1-8}alquilo\text{-}O\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$.

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-O-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{1-8}alcoxi\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-$N(C_{1-8}alquilo\text{-}O\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$.

Como se usa aquí, el término "(C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-O-C_{1-8}alquilo)].

Como se usa aquí, el término "(C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-O-C_{1-8}alquilo)].

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alcoxi-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-O-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{1-8}alquilo)_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -$N(C_{1-8}alquilo)_2$.

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-$N(C_{1-8}alquilo)_2$.

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-N$(C_{1-8}alquilo)_2$.

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-N$(C_{1-8}alquilo)_2$.

Como se usa aquí, el término "(C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo)].

Como se usa aquí, el término "[$(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-N$(C_{1-8}alquilo)_2$)].

Como se usa aquí, el término "(C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,

Como se usa aquí, el término "[$(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-N$(C_{1-8}alquilo)_2$)].

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alquilo-amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-NH-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: –C(O)-N$(C_{1-8}alquilo)_2$.

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alquilo-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alquilo-carbonilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "(C_{1-8}alquilo-carbonilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(-C(O)-C_{1-8}alquilo)].

Como se usa aquí, el término "C_{1-8}alquilo-thio" se refiere a un radical de la fórmula: -S-C_{1-8}alquilo.

Como se usa aquí, el término "C_{2-8}alquinilo-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-C_{2-8}alquinilo.

Como se usa aquí, el término "C_{2-8}alquinilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{2-8}alquinilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{2-8}alquinilo)_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N$(C_{2-8}alquinilo)_2$.

Como se usa aquí, el término "C_{2-8}alquinilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{2-8}alquinilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{2-8}alquinilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N(C_{2-8}alquinilo)$_2$.

Como se usa aquí, el término "amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH_2.

Como se usa aquí, el término "amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH_2.

Como se usa aquí, el término "amino-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-NH_2.

Como se usa aquí, el término "(amino-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N(C_{1-8}alquilo-NH_2)$_2$.

Como se usa aquí, el término "amino-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-NH_2.

Como se usa aquí, el término "(amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-NH_2)].

Como se usa aquí, el término "(amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-NH_2)].

Como se usa aquí, el término "amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-NH_2.

Como se usa aquí, el término "arilo-C_{1-8}alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C_{1-8}alquilo-arilo.

Como se usa aquí, el término "arilo-C_{1-8}alcoxi-carbonilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-O-C_{1-8}alquilo-arilo.

Como se usa aquí, el término "arilo-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-arilo.

Como se usa aquí, el término "arilo-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-arilo.

Como se usa aquí, el término "(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(-C_{1-8}alquilo-arilo)$_2$].

Como se usa aquí, el término "arilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-arilo.

Como se usa aquí, el término "(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(-C_{1-8}alquilo-arilo)$_2$].

Como se usa aquí, el término "(arilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(arilo)].

Como se usa aquí, el término "(arilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(arilo)].

Como se usa aquí, el término "(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-arilo)].

Como se usa aquí, el término "(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-arilo)].

Como se usa aquí, el término "arilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-arilo.

Como se usa aquí, el término "$(arilo)_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[$(arilo)_2$].

Como se usa aquí, el término "arilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-arilo.

Como se usa aquí, el término "$(arilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[$(arilo)_2$].

Como se usa aquí, el término "arilo-amino-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-NH-arilo.

Como se usa aquí, el término "azido" se refiere a un radical de la fórmula: $-N=N^+=N^-$.

Como se usa aquí, el término "carboxilo" se refiere a un radical de la fórmula: -COOH, -C(O)OH o $-CO_2H$.

Como se usa aquí, el término "(carboxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-carbonilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C(O)-N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-CO_2H)].

Como se usa aquí, el término "C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C_{1-8}alquilo-C_{3-14}cicloalquilo.

Como se usa aquí, el término "C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-C_{3-14}cicloalquilo.

Como se usa aquí, el término "C_{3-14}cicloalquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{3-14}cicloalquilo.

Como se usa aquí, el término "C_{3-14}cicloalquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{3-14}cicloalquilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{3-14}cicloalquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[$(C_{3-14}cicloalquilo)_2$].

Como se usa aquí, el término "C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-C_{3-14}cicloalquilo.

Como se usa aquí, el término "$(C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo)_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(-C_{1-8}alquilo-$C_{3-14}cicloalquilo)_2$].

Como se usa aquí, el término "(C_{3-14}cicloalquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(C_{3-14}cicloalquilo)].

Como se usa aquí, el término "(C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-C_{3-14}cicloalquilo)].

Como se usa aquí, el término "C_{3-14}cicloalquilo-oxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C_{3-14}cicloalquilo.

Como se usa aquí, el término "formil" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-H.

Como se usa aquí, el término "formil-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-C(O)-H, incluyendo, sin limitación, formilmetilo (también conocido como 2-oxoetilo), 2-formil-etilo (también conocido como 3-oxopropilo), 3-formil-propilo (también conocido como 4-oxobutilo), 4-formil-butilo (también conocido como 5-oxopentilo) y similares.

Como se usa aquí, el término "halo" o "halógeno" generalmente se refiere a un radical de átomo de halógeno, incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa aquí, el término "halo-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-halo, en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea possible, por las valencias disponibles con uno o más de átomos de halógeno, incluyendo, sin limitación fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoroisopropilo, difluoroisopropilo, trifluoroisopropilo, fluoro-tert-butilo, difluoro-tert-butilo, trifluoro-tert-butilo y similares. En algunas modalidades, difluoroetilo incluye 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo o 1,1-difluoroetilo y similares; difluoroisopropilo incluye 1,3-difluoropropan-2-ilo y similares; trifluoroisopropilo incluye 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo y similares; trifluoro-tert-butilo incluye 1,1,1-trifluoro-2-metilopropan-2-ilo y similares. En algunas modalidades, halo-C_{1-8}alquilo incluye halo-C_{1-6}alquilo, halo-C_{1-4}alquilo y similares.

Como se usa aquí, el término "halo-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-halo.

Como se usa aquí, el término "(halo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N(C_{1-8}alquilo-halo)$_2$.

Como se usa aquí, el término "halo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-halo.

Como se usa aquí, el término "(halo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N(C_{1-8}alquilo-halo)$_2$.

Como se usa aquí, el término "heteroarilo-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-heteroarilo.

Como se usa aquí, el término "heteroarilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-heteroarilo.

Como se usa aquí, el término "(heteroarilo)$_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(heteroarilo)$_2$].

Como se usa aquí, el término "heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-heteroarilo.

Como se usa aquí, el término "(heteroarilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(-C_{1-8}alquilo-heteroarilo)$_2$].

Como se usa aquí, el término "heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-heteroarilo.

Como se usa aquí, el término "(heteroarilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(-C_{1-8}alquilo-heteroarilo)$_2$].

Como se usa aquí, el término "(heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-heteroarilo)].

Como se usa aquí, el término "(heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-heteroarilo)].

Como se usa aquí, el término "heterociclilo-C_{1-8}alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C_{1-8}alquilo-heterociclilo.

Como se usa aquí, el término "heterociclilo-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-heterociclilo.

Como se usa aquí, el término "heterociclilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-heterociclilo.

Como se usa aquí, el término "heterociclilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-heterociclilo.

Como se usa aquí, el término "(heterociclilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(heterociclilo)$_2$].

Como se usa aquí, el término "heterociclilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-heterociclilo.

Como se usa aquí, el término "(heterociclilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(-C_{1-8}alquilo-heterociclilo)$_2$].

Como se usa aquí, el término "(heterociclilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(heterociclilo)].

Como se usa aquí, el término "(heterociclilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(heterociclilo)].

Como se usa aquí, el término "(heterociclilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-heterociclilo)].

Como se usa aquí, el término "(heterociclilo, C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(heterociclilo)(-C_{1-8}alquilo-C_{3-14}cicloalquilo)].

Como se usa aquí, el término "heterociclilo-carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(O)-heterociclilo.

Como se usa aquí, el término "heterociclilo-carbonilo-oxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C(O)-heterociclilo.

Como se usa aquí, el término "heterociclilo-oxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-heterociclilo.

Como se usa aquí, el término "heterociclilo-oxi-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-O-heterociclilo.

Como se usa aquí, el término "(heterociclilo-oxi)$_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(-O-heterociclilo)$_2$].

Como se usa aquí, el término "(heterociclilo-oxi,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-O-heterociclilo)].

Como se usa aquí, el término "(heterociclilo-oxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-O-heterociclilo)].

Como se usa aquí, el término "hidroxil-C_{1-8}alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C_{1-8}alquilo-OH, en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "hidroxil-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-OH, en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "hidroxil-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-OH.

Como se usa aquí, el término "hidroxil-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-OH, en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "(hidroxil-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N(C_{1-8}alquilo-OH)$_2$, en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente

sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "hidroxil-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-OH, en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "hidroxil-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-OH, en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "(hidroxil-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo-OH)], en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "(hidroxil-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo-OH)], en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "(hidroxil-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo-amino" se refiere a un radical de la fórmula: -NH-C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo-OH)], en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "[(hidroxil-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-N[(C_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo-OH)])], en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "(hidroxil-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino" se refiere a un radical de la fórmula: -N[(C_{1-8}alquilo)(-C_{1-8}alquilo-NH-C_{1-8}alquilo-OH)], en el cual C_{1-8}alquilo puede ser parcial o totalmente sustituido, donde sea posible, con las valencias disponibles con uno o más radicales de hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "sustituyente/sustituto" significa las variables de posición en los átomos de una molécula de núcleo que están sustituidos en una posición de átomo designada, en sustitución de uno o más hidrógenos en el átomo designado, siempre

que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica debe tener en cuenta que cualquier carbono así como heteroátomo con valencias que parecen ser no satisfechas como se describe o se muestra en el presente documento se supone que tiene un número suficiente de átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias descritas o mostradas.

Como se usa aquí, el término "y similares ," con referencia a las definiciones de términos químicos proporcionados en este documento, significa que las variaciones en las estructuras químicas que se podrían esperar por un experto en la técnica incluyen, sin limitación, los isómeros (incluyendo la cadena de ramificación, o isómeros estructurales de posición), la hidratación de los sistemas de anillo (incluyendo la saturación o insaturación parcial de estructuras monocíclicas, bicíclicas o policíclicas) y todas las demás variaciones donde sea permitido por las valencias disponibles que dan como resultado un compuesto estable.

Para los fines de esta descripción, donde una o más variables de los sustituyentes para un compuesto de Fórmula (I) abarcan funcionalidades incorporadas en un compuesto de Fórmula (I), cada funcionalidad que aparece en cualquier ubicación dentro del compuesto descrito se puede seleccionar de forma independiente, y como sea apropiado, de forma independiente y/o opcionalmente sustituida.

Como se usa aquí, los términos "seleccionado independientemente" o "seleccionado cada uno" se refieren a variables funcionales en una lista sustituyente que puede ocurrir más de una vez en la estructura de la Fórmula (I), el patrón de sustitución en cada aparición es independiente del patrón en cualquier otro caso. Además, se entiende el uso de una variable sustituyente genérica en cualquier fórmula o estructura de un compuesto descrito en el presente documento para incluir la sustitución del sustituyente genérico con sustituyentes de especies que se incluyen dentro del género particular, por ejemplo, arilo puede estar sustituido con fenilo o naftalenilo y similares, y que el compuesto resultante esté incluido dentro del alcance de los compuestos descritos en el presente documento.

Tal como se usa aquí, el término "cada instancia de" cuando se usa en una frase como "... arilo, arilo- C_{1-8}alquilo, heterociclilo y heterociclilo-C_{1-8}alquilo en donde cada instancia de arilo y heterociclilo es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes ... "(énfasis añadido) está destinado a incluir opcionalmente la sustitución en cada aparición de arilo y heterociclilo, si el anillo es un sustituyente primario o secundario, es decir, donde el anillos de arilo y heterociclilo son la (primera) sustituyente primario o en el que el sustituyente es primario C_{1-8}alquilo y los anillos de arilo y heterociclilo son la (segunda)

sustituyente secundaria, como en, por ejemplo, arilo-C_{1-8}alquilo, heterociclilo y heterociclilo-C_{1-8}alquilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con las variables sustituyentes especificados, grupos, radicales o restos.

Como se usa en el presente documento, los términos "compuesto estable" o "estructura estable" significan un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y formulaciones del mismo en un agente terapéutico eficaz.

Nombres de los compuestos usados en este documento se obtuvieron usando el software ACD Labs Index Name (ACD Índice de Nombres de Laboratorio) proporcionado por ACD Labs de, y/o, se proporcionan usando la función Autonom de ChemDraw Ultra proporcionado por CambridgeSoft. Cuando el nombre del compuesto descrito en este documento entre en conflicto con la estructura representada, la estructura mostrada reemplazará el uso del nombre para definir el compuesto deseado.

Como se usa en el presente documento, los términos un compuesto de Fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc) o (IIIc)," como han sido definidos anteriormente, se refiere a sub-géneros del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo tal y como aquí se define. En vez de repetir modalidades/formatos de un compuesto de Fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc) o (IIIc), en algunos formatos, el término "un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo" es usado para referirse a uno o más de un compuesto de Fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc) o (IIIc) o una forma del mismo. Por ello, las modalidades y referencias a "un compuesto de Fórmula (I)" tienen la intención de incluir compuestos de Fórmula (Ia), (IIa), (IIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc) y (IIIc).

Como se usa aquí, el término "forma" significa un compuesto de Fórmula (I) aislado para su uso seleccionado de un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, clatrato, isotopólogo, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, polimorfo o forma de tautómero de los mismos.

En ciertas modalidades descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un ácido libre, base libre o sal del mismo.

En ciertas modalidades descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un isotopólogo de los mismos.

En ciertas modalidades descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un estereoisómero, racemato, enantiómero o diastereómero de los mismos.

En ciertas modalidades descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un tautómero del mismo.

En ciertas modalidades descritas en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es una forma farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades descritas en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo está aislado para su uso.

Como se usa aquí, el término "aislado" significa el estado físico de un compuesto de Fórmula (I) después de haber sido aislado y/o purificado a partir de un proceso sintético (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción) o fuente natural o combinación de los mismos de acuerdo a un proceso de aislamiento o purificación descritos en este documento o que son bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares) en una pureza suficiente para ser caracterizable por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto en la materia.

Como se usa aquí, el término "protegido" significa que un grupo funcional en un compuesto de Fórmula (I) está en una forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la técnica así como por referencia a libros de texto estándar tales como, por ejemplo, TW Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, Nueva York .

También se contemplan los profármacos y solvatos de los compuestos descritos en este documento.

Como se usa aquí, el término "profármaco" significa una forma de un compuesto instantáneo (por ejemplo, un precursor de un fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto activo de Fórmula (I) o una forma del mismo. La transformación puede producirse por diversos mecanismos (por ejemplo, metabólico y/o procesos químicos no metabólicos), tales como, por ejemplo, por hidrólisis y/o metabolismo en la sangre, el hígado y/o otros órganos y tejidos. Una discusión sobre el uso de profármacos es proporcionada por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

En un ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo funcional tal como alquilo y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de alcohol, un profármaco puede

formarse por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo funcional tal como alquilo o carboniloxi y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional amina, un profármaco puede formarse por la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de amina con un grupo funcional tal como alquilo o carbonilo sustituido.

Uno o más compuestos descritos en este documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y la descripción en el presente documento pretende abarcar tanto formas solvatadas y no solvatadas.

Como se usa aquí, el término "solvato" significa una asociación física de un compuesto descrito en la presente memoria con uno o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Como se usa en el presente documento, "solvato" abarca tanto la fase de solución y solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

Uno o más compuestos descritos en este documento pueden opcionalmente ser convertidos a un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. La preparación de solvatos del antifúngico fluconazol en acetato de etilo así como a partir de agua ha sido descrita (véase , M. Caira et al, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93 (3), 601-611 (2004)). Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares también se han descrito (véase, CE van Tonder et al, *AAPS PharmSciTech*, 5 (1), artículo 12 (2004); y A.L. Bingham et al, *Chem. Commun*, 603-604 (2001)). Un proceso típico, no limitante, implica disolver un compuesto en una cantidad deseada del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una más alta que la temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que después se aíslan por métodos estándar. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo, espectroscopia infrarroja, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Como se usa aquí, el término "hidrato" significa un solvato en el que la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales, que están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de esta descripción. La referencia a un compuesto de Fórmula (I) en el presente documento se entiende que incluye referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", como se emplea aquí, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases

inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene tanto un resto/fracción básica, tal como, pero no limitado a una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero no limitado a un ácido carboxílico, pueden formarse iones dipolares ("sales internas") y se incluyen dentro del término" sal (es)" tal como se usa en el presente documento.

El término "sal farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa aquí, significa aquellas sales de los compuestos descritos en el presente documento que son seguros y eficaces (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) para su uso en mamíferos, y que poseen actividad biológica, aunque otras sales también son útiles. Sales de los compuestos de la Fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, por reacción de un compuesto de Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen una o más sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos descritos en este documento. Las modalidades de sales de adición de ácido incluyen, y no se limitan a, acetato, fosfato ácido, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bitartrato, borato, butirato, cloruro, citrato, canforato, canforsulfonato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucaronato, glutamato, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, hidroyoduro, isonicotinato, lactato, maleato, metanosulfonato, naftalensulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, propionato, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato (también conocido como tosilato), sales de trifluoroacetato y similares. Ciertas modalidades de sales de adición de ácidos incluyen cloruro, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, acetato o sales de ácido trifluoroacético.

Adicionalmente, se discuten ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web). Estas descripciones se incorporan en este documento por referencia al mismo.

Sales básicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, aluminio, amonio, calcio, litio, magnesio, sales de potasio, sodio, zinc y dietanolamina. Ciertos compuestos descritos en este documento también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como, pero no limitado a,

diciclohexilaminas, t-butil aminas y similares, y con diversos aminoácidos, tales como, pero no limitado a, arginina, lisina y similares. Grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, y butilo cloruros, bromuros y yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, decilo, laurilo, y estearilo cloruros, bromuros y yoduros), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Todas las sales de ácidos y sales de bases están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de sales farmacéuticamente aceptables como se describen en el presente documento. Además, todas estas sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de esta descripción.

Profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o una forma del mismo incluyen los compuestos sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de sulfonato, ésteres de aminoácidos y ésteres de fosfonato, ésteres de mono- di-o trifosfato o alquilo sustituyentes, en su caso. Como se describe en el presente documento, se entiende por una persona de experiencia ordinaria en la técnica que uno o más de tales sustituyentes pueden ser utilizados para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo como un profármaco.

Compuestos de Fórmula (I) y formas de los mismos, pueden existir en una forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o éter imino). Todas estas formas tautoméricas se contemplan y están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (I) o una forma del mismo tal como se describe en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. La presente descripción pretende incluir todas las formas estereoisómeras de los compuestos de Fórmula (I), así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

Los compuestos descritos en este documento pueden incluir uno o más centros quirales, y como tales pueden existir como mezclas racémicas (*R/ S*) o como enantiómeros sustancialmente puros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como enantiómeros sustancialmente puros (*R*) o (*S*) (cuando un centro quiral está presente). En una modalidad, los compuestos descritos en el presente documento son (*S*) isómeros y pueden existir composiciones como enantioméricamente puras que comprenden substancialmente sólo el isómero (*S*). En otra modalidad, los compuestos descritos en el presente documento son isómeros (*R*) y pueden existir como composiciones enantioméricamente puros que comprenden substancialmente sólo el isómero (*R*). Como un experto en la técnica reconocerá, cuando más de un centro quiral está presente, también

pueden existir los compuestos descritos en el presente documento como un (*R,R*), (*R, S*), (*S, R*) o (*S, S*) isómero, según la definición de la IUPAC Recomendaciones de Nomenclatura .

Como se usa aquí, el término "sustancialmente puro" se refiere a compuestos que consisten sustancialmente de un solo isómero en una cantidad mayor que o igual a 90%, en una cantidad mayor que o igual a 92%, en una cantidad mayor que o igual a 95%, en una cantidad mayor que o igual a 98%, en una cantidad mayor que o igual a 99%, o en una cantidad igual al 100% del isómero único.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) es un sustancialmente puro enantiómero (*S*) presente en una cantidad mayor que o igual a 90%, en una cantidad mayor que o igual a 92%, en una cantidad mayor que o igual a 95%, en una cantidad mayor que o igual a 98%, en una cantidad mayor que o igual a 99%, o en una cantidad igual al 100%.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) es un enantiómero sustancialmente puro (*R*) presente en una cantidad mayor que o igual a 90%, en una cantidad mayor que o igual a 92%, en una cantidad mayor que o igual a 95%, en una cantidad mayor que o igual a 98 %, en una cantidad mayor que o igual a 99%, o en una cantidad igual al 100%.

Como se usa aquí, un "racemato" es cualquier mezcla de formas isométricas que no son "enantioméricamente puras", incluidas las mezclas, tales como, sin limitación, en una relación de aproximadamente 50/50, aproximadamente 60 /40, aproximadamente 70 /30, o aproximadamente 80 /20.

Además, la presente descripción abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto los formas cis -y trans-, así como las mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la descripción. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante el uso de columna de HPLC quiral u otros métodos cromatográficos conocidos por los expertos en la técnica. Los enantiómeros también pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta descripción.

También es posible que puedan existir los compuestos de Fórmula (I) en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están abarcadas dentro del alcance de la descripción. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en el alcance de esta descripción.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales , solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta descripción, como son los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo , 4-piridilo y 3- piridilo). Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis -y trans-, así como mezclas de los mismos, están abarcados en el presente documento. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina- namina de los compuestos se incluyen en el presente documento. Los estereoisómeros individuales de los compuestos descritos en este documento pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar presentes en una mezcla racémica, como se describe supra.

El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos, isotopólogos o profármacos de los compuestos instantáneos.

El término "isotopólogo" se refiere a compuestos isotópicamente enriquecidos descritos en el presente documento que son idénticos a los indicados en el presente documento, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como H^2, H^3, C^{13}, C^{14}, N^{15}, O^{18}, O^{17}, P^{31}, P^{32}, S^{35}, F^{18}, Cl^{35} y I^{36}, respectivamente, cada uno de los cuales también están dentro del alcance de esta descripción.

Ciertos compuestos isotópicamente enriquecidos descritos en el presente documento (por ejemplo, los marcados con H^3 y C^{14}) son útiles en ensayos de distribución en compuesto y/o tejido de sustrato. Los isótopos tritio (es decir, H^3) y de carbono-14 (es decir, C^{14}) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, H^2) puede

proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento en la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

Cristalina polimórfica y formas amorfas de los compuestos de Fórmula (I), y de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y profármacos de los compuestos de Fórmula (I), también están incluidos en la presente descripción.

Uso de compuestos

La presente descripción se refiere además a usos del compuesto de Fórmula (I) y métodos para tratar o mejorar una infección bacteriana, o de tratar o mejorar una infección bacteriana resistente a múltiples fármacos (MDR).

La presente descripción se refiere además a usos del compuesto de Fórmula (I) que tienen actividad hacia las bacterias resistentes a múltiples fármacos de tipo salvaje. La presente descripción también se refiere a usos del compuesto de Fórmula (I) que tienen actividad frente a cepas Gram-negativas resistentes a las quinolonas (incluyendo cepas resistentes a múltiples fármacos), así como la actividad antibacteriana a patógenos Gram-positivos resistentes a múltiples fármacos (MDR) (incluyendo cepas de MRSA). La presente descripción también se refiere a usos del compuesto de Fórmula (I) que tienen selectividad entre la topoisomerasa IV bacteriana y la inhibición de la enzima girasa de ADN en comparación con la inhibición de la enzima topoisomerasa II humana. La presente descripción se refiere además a usos del compuesto de Fórmula (I) que se pueden combinar con agentes antibacterianos conocidos para proporcionar actividad aditiva o sinérgica, permitiendo así el desarrollo de un producto de combinación para el tratamiento de bacterias Gram-negativas (especialmente cepas MDR) y las infecciones Gram-positivas.

Los compuestos de la presente descripción inhiben los objetivos bacterianos clínicamente validados ADN girasa y la topoisomerasa IV, y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos Gram-negativos y Gram-positivos. Los presentes compuestos poseen actividad antibacteriana *in vitro* contra un amplio espectro de bacterias que han desarrollado resistencia a casi todos los tratamientos conocidos, incluyendo patógenos MDR Gram-negativos y Gram-positivos MDR y con éxito efectuar el tratamiento de infecciones bacterianas en comparación con los agentes antibacterianos actuales que se dirigen las mismas enzimas. Los compuestos también son eficaces *in vivo* y carecen de toxicidad celular. Además de su uso en monoterapia, los presentes compuestos son susceptibles a la terapia de combinación con los estándares actuales de atención, que han demostrado actividad aditiva y sinérgica con agentes antibacterianos basados en una o más de las fluoroquinolonas. La actividad de aditivo y

sinérgico demostrado de los compuestos indica una unión mecánica alternativa en conjunción con la ADN girasa y la topoisomerasa IV.

En consecuencia, la presente descripción se refiere a métodos de uso de un compuesto de Fórmula (I) para tratar o mejorar una infección bacteriana, o para el uso de un compuesto de Fórmula (I) para tratar o mejorar una infección bacteriana resistente a múltiples fármacos. De acuerdo con la presente descripción, los compuestos que tratan selectivamente o mejoran una infección bacteriana han sido identificados y se proporcionan métodos de uso de estos compuestos para tratar o mejorar una infección bacteriana o trastornos o síntomas asociados con las mismas.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana resultante de una bacteria que es de tipo Gram-negativos o Gram- positiva en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana resultante de una bacteria que es de tipo Gram-negativo o Gram-positivo resistente en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar una infección bacteriana en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar una infección bacteriana resultante de una bacteria que es de tipo de Gram-negativo o Gram-positiva en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar una infección bacteriana resultante de una bacteria que es de tipo de Gram-negativo o Gram-positivos resistente en un sujeto en necesidad, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o

mejorar una infección bacteriana en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz del medicamento al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar una infección bacteriana resultante de una bacteria que es de tipo de Gram-negativo o Gram- positivo en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar una infección bacteriana resultante de una bacteria que es resistente a Gram-negativo o Gram-positivo en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la preparación de un kit farmacéutico que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo y las instrucciones para la administración del compuesto para tratar o mejorar una infección bacteriana en un sujeto en necesidad del mismo.

Otra modalidad de la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar una infección bacteriana por la inhibición selectiva de la ADN girasa y la topoisomerasa IV en comparación con la topoisomerasa II humana.

Una modalidad de la presente descripción se refiere a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana o trastornos o síntomas asociados con el mismo en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar una infección bacteriana o trastornos o síntomas asociados a los mismos en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz cantidad del medicamento al sujeto.

Una modalidad de la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la preparación de un kit farmacéutico que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo y las instrucciones para la administración del compuesto para tratar o mejorar una infección bacteriana o trastornos o síntomas asociados con la misma en un sujeto en necesidad del mismo.

En un aspecto, para cada una de tales modalidades, el sujeto es ingenuo al tratamiento. En otro aspecto, para cada una de tales modalidades, el sujeto no es ingenuo al tratamiento.

Como se usa aquí, el término "tratar" se refiere a: (i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero aún no ha sido diagnosticado como que tiene la enfermedad, trastorno y/o afección; (ii) inhibir una enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener el desarrollo de los mismos, y/o (iii) aliviar una enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o condición.

Tal como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal o cualquier organismo vivo que tiene la sensación y el poder de movimientos voluntarios, y que requiere oxígeno y los alimentos orgánicos. Ejemplos no limitantes incluyen miembros de la especie humana, equina, porcina, bovina, murina, canina y felina. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero o un animal vertebrado de sangre caliente. En otras modalidades, el sujeto es un ser humano. Tal como se usa aquí, el término "paciente" se puede usar de manera intercambiable con "sujeto" y "humano".

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana resultante de una bacteria que es de tipo Gram-negativo o Gram-positivo.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana resultante de bacterias de tipo Gram-negativo o Gram-positivo resistente.

Otro aspecto de la descripción se refiere particularmente a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana por bacterias de tipo salvaje que es resistente a un agente antibacteriano disponible en la actualidad, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma del mismo.

Ejemplos de infecciones bacterianas destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la descripción incluyen infecciones bacterianas resultantes de una bacteria de los filos incluyendo, pero no limitado a, Acidobacteria; Actinobacteria; Aquificae; bacteroidetes; Caldiserica; clamidias; Chlorobi; Chloroflexi; Chrysiogenetes; Cianobacterias; Deferribacteres; Deinococcus-Thermus; Dictyoglomi; Elusimicrobia; Fibrobacteres; Firmicutes; Fusobacteria; Gemmatimonadetes; Lentisphaerae; Nitrospira; Planctomycetes; Proteobacteria; Spirochaetes; Synergistetes; Tenericutes; Firmicutes; Thermodesulfobacteria; Thermomicrobia; Thermotogae, o Verrucomicrobia. El listado de los filos se obtiene de la *List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature* (Lista

de Nombres Procariotas Establecidos con Nomenclatura) (NPSL) (véase, http://www.bacterio.cict.fr/index.html).

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana por una bacterias de un filos que es de tipo Gram-negativos o Gram-positivo.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana por bacteria de un filos que es de tipo de Gram-negativo o Gram-positivo resistentes a los medicamentos.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar o mejorar una infección bacteriana por bacterias de un filos que es del tipo Gram-negativo o Gram-positivo resistente a múltiples fármacos.

Ejemplos de tales infecciones bacterianas destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la descripción incluyen particularmente infecciones bacterianas que resultan de una bacteria de los filos seleccionada de Proteobacteria, espiroquetas, Bacteriodetes, clamidias, Firmicutes o Actinobacteria.

En un ejemplo particular, las infecciones bacterianas incluyen las derivadas de una especie bacteriana seleccionada a partir de *Acinetobacter baumannii, Bacillus anthracis, Bacillus subtilis, Enterobacter* spp., *Enterococcus faecalis, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Francisella tularensis, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Shigella* spp., *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae* and *Yersinia pestis*.

En otro ejemplo particular, las bacterias se seleccionan a partir de *Acinetobacter baumannii* BAA747, *Acinetobacter baumannii* MMX2240 (MDR), *Bacillus anthracis* (tipo-salvaje), *Bacillus anthracis* T105-R (Cipro^{R}), *Bacillus subtilis* 23857, *Enterococcus faecalis* 29212, *Enterococcus faecalis* 44841 (quin^{R}), *Enterococcus faecium* 49624, *Escherichia coli* BAS849, *Escherichia coli* 25922, *Escherichia coli* LZ3111, *Escherichia coli* LZ3110, *Escherichia coli* ELZ4251 (MDR), *Escherichia coli* NDM-1, *Francisella tularensis* (tipo salvaje), *Haemophilus influenzae* 49247, *Klebsiella pneumoniae* 35657, *Klebsiella pneumoniae* MMX1232 (MDR), *Moraxella catarrhalis* 25238, *Pseudomonas aeruginosa* 27853, *Staphylococcus aureus* 29213, *Staphylococcus aureus* 43300 (MDR), *Staphylococcus aureus* 700789 (MDR), *Streptococcus pneumoniae* 49150 o *Yersinia pestis* (tipo salvaje).

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método de tratar o mejorar el tratamiento de una infección bacteriana por una bacteria Gram-negativos o Gram-positivos.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método de tratar o mejorar el tratamiento de una infección bacteriana por una bacteria Gram-negativa o Gram- positiva resistente.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método de tratar o mejorar el tratamiento de una infección bacteriana por bacterias resistentes a los medicamentos Gram-negativas o Gram- positivas.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método de tratar o mejorar el tratamiento de una infección bacteriana por una bacteria Gram-negativa o Gram-positiva resistente a múltiples fármacos.

Como se usa en el presente documento, los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo eficaz en la inhibición de las enfermedades anteriormente mencionadas y que produce de este modo el terapéutico, paliativo, inhibidor o efecto preventivo deseado en un sujeto en necesidad del mismo.

En general, la cantidad efectiva estará en un rango de aproximadamente 0.001 mg/kg/ día a aproximadamente 500 mg/Kg/día , o aproximadamente 0.01 mg/Kg/día a aproximadamente 500 mg/Kg/día, o aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg/Kg/día, o aproximadamente 1.0 mg/día a aproximadamente 500 mg/Kg/día, en una sola dosis, dividida o una continua para un paciente o sujeto que tiene un peso en un rango de entre aproximadamente 40 a aproximadamente 200 Kg (dosis que puede ajustarse para los pacientes o sujetos por encima o por debajo de este rango, especialmente los niños menores de 40 Kg). Se espera que el típico sujeto adulto tenga un peso medio en un rango de entre alrededor de 60 a alrededor de 100 kg.

La dosis administrada para alcanzar una concentración eficaz de plasma objetivo también se puede administrar en base al peso del sujeto o paciente. Las dosis administradas en una base de peso pueden estar en el rango de aproximadamente 0.01 mg/ kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/ día, o aproximadamente 0.015 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, o aproximadamente 0.02 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, o aproximadamente 0.025 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, o aproximadamente 0.03 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/ kg/ día, en el que dicha cantidad es administrada por vía oral una vez (una vez en un período aproximado de 24 horas), dos veces (una vez en un período aproximado de 12 horas) o tres veces (una vez en aproximadamente en un período de 8 horas) al día de acuerdo con el peso del sujeto .

En otra modalidad, las dosis diarias se ajustan en base al peso del sujeto o paciente, los compuestos descritos en este documento pueden formularse para la entrega a aproximadamente 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.06, 0.075, 0.08, 0.09. 0.10, 0.20, 0.25, 0.30, 0.50, 0.60, 0.75, 0.80, 0.90, 1.0, 1.10, 1.20, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0, 5.0, 10, 20 o 50 mg/kg/día. Las dosis diarias ajustadas basándose en el peso del sujeto o paciente se pueden administrar como una dosis única, dividida, o continua. En modalidades en las que se da una dosis de compuesto más de una vez al día, la dosis se puede administrar dos veces, tres veces o más por día.

Dentro del alcance de la presente descripción, la "cantidad eficaz" de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para el uso y para el uso en la fabricación de un medicamento, la preparación de un kit farmacéutico o en un método de tratamiento o mejorar la infección bacteriana o trastornos o síntomas asociados con el mismo en un sujeto en necesidad del mismo, se pretende que incluya una cantidad en un rango de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 3500 mg administrados una vez al día; 10.0 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día; 0.5 mg a alrededor de 2000 mg administrada dos veces al día, o, una cantidad en un rango de aproximadamente 5.0 mg a aproximadamente 300 mg administrados dos veces al día.

Por ejemplo, la cantidad eficaz puede ser la cantidad necesaria para tratar una infección bacteriana, o la cantidad necesaria para inhibir la replicación bacteriana en un sujeto o, más específicamente, en un ser humano. En algunos casos, el efecto deseado se puede determinar mediante el análisis de la presencia de ADN bacteriano. La cantidad eficaz para un sujeto dependerá de varios factores, incluyendo el peso corporal del sujeto, el tamaño y la salud. Las cantidades eficaces para un paciente dado se pueden determinar mediante experimentación de rutina que está dentro de la habilidad y juicio del médico.

Para cualquier compuesto, la cantidad eficaz puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular o en modelos animales pertinentes, tales como un ratón, chimpancé, mono titi o tamarino. Modelos animales pertinentes también pueden ser utilizados para determinar el rango de concentración apropiado y la vía de administración. Tal información puede entonces ser utilizada para determinar las dosis útiles y vías de administración en seres humanos. La eficacia terapéutica y la toxicidad pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, ED_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y LD_{50} (dosis letal para el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico, y puede expresarse como la relación LD_{50}/ED_{50}. En algunas formas de realización, la cantidad eficaz es tal que se consigue un elevado índice terapéutico. En otras formas de realización, la dosis está dentro

de un rango de concentraciones circulantes que incluyen un ED_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada, sensibilidad del paciente, y la vía de administración.

Más específicamente, las relaciones de concentración-efecto biológico observadas con respecto a un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo indican una concentración de plasma objetivo que van desde aproximadamente 0.001 µg/mL a aproximadamente 50 µg/mL, de aproximadamente 0.01 µg/mL a aproximadamente 20 µg/mL, de aproximadamente 0.05 µg/mL a aproximadamente 10 µg/mL, o desde aproximadamente 0.1 µg/mL a aproximadamente 5 µg/mL.

Para lograr tales concentraciones plasmáticas, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar en dosis que varían de 0.1 µg a 100.000 mg, dependiendo de la vía de administración en una sola, divididas, o dosis continuas para un paciente que pesa entre aproximadamente 40 a aproximadamente 100 kg (la dosis puede ajustarse para los pacientes por encima o por debajo de este rango de peso, en particular de los niños menores de 40 kg).

La dosificación exacta será determinada por el médico, a la luz de factores relacionados con el sujeto. Posología y administración pueden ajustarse para proporcionar niveles suficientes del agente activo o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de enfermedad, la salud general del sujeto, etnicidad, edad, peso y género del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de administración, la combinación(es) de fármacos, sensibilidades de reacción, experiencia con otras terapias antibacterianas, y la tolerancia/respuesta a la terapia. Composiciones farmacéuticas de acción prolongada se pueden administrar cada 2, 3 o 4 días, una vez cada semana, o una vez cada dos semanas dependiendo de la vida media y la tasa de compensación/despeje de la formulación particular.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden administrar al sujeto por cualquier vía de administración de fármacos conocido en la técnica. Ejemplos no limitantes incluyen la vía oral, ocular, rectal, bucal, tópica, nasal, oftálmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa (bolo e infusión), intracerebral, transdérmica, y rutas de administración pulmonar.

Metabolitos de los compuestos

También caen dentro del alcance de la presente descripción los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Estos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos

enzimáticos. Por consiguiente, la descripción incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto descrito en el presente documento con un tejido de mamífero o un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Tales productos típicamente se identifican mediante la preparación de un isotopólogo radio-marcado (por ejemplo, C^{14} o H^3) de un compuesto descrito en el presente documento, la administración del compuesto radio-marcado en una dosis detectable (por ejemplo , mayor que aproximadamente 0.5 mg/kg) a un mamífero tal como una rata , ratón, cobaya, perro, mono o humano, dejando tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (típicamente aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 30 horas), y la identificación de los productos de la conversión metabólica de la orina, bilis, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que son "radio-marcados" en virtud de ser isotópicamente enriquecidos (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de de unión de epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se puede realizar en la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de la conversión, siempre que no se encuentran de otra forma *in vivo,* son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos descritos en la presente memoria incluso si no poseen actividad biológica propia.

Composiciones farmacéuticas

Las modalidades de la presente descripción incluyen el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa aquí, el término "composición" significa un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La composición farmacéutica puede formularse para lograr un pH fisiológicamente compatible, que van desde aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 11. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para conseguir un pH de desde aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 7. En otras formas de realización, la

composición farmacéutica se formula para conseguir un pH de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 8.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente para la administración de un agente farmacéutico, tal como los compuestos descritos en este documento. El término se refiere a cualquier excipiente farmacéutico que puede ser administrado sin toxicidad indebida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser determinados en parte por la composición particular que se administra, así como por el modo particular de administración y/o forma de dosificación. Ejemplos no limitativos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen vehículos/portadores, disolventes, estabilizantes, adyuvantes, diluyentes, etc. De acuerdo con ello, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas para los compuestos instantáneos descritos en el presente documento (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences).

Los excipientes adecuados pueden ser moléculas portadoras que incluyen macromoléculas grandes tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, y los anticuerpos inactivos, metabolizados lentamente. Otros excipientes ejemplares incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, agentes quelantes tales como EDTA; hidratos de carbono tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico; líquidos tales como aceites, agua, solución salina, glicerol y etanol; agentes humectantes o emulsionantes, sustancias amortiguadoras del pH; y similares. Los liposomas también se incluyen dentro de la definición de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sólidos, soluciones líquidas, emulsiones y suspensiones, mientras que las formulaciones inhalables adecuados para la administración pulmonar incluyen líquidos y polvos. Las formulaciones alternativas incluyen jarabes, cremas, pomadas, comprimidos, y sólidos liofilizados que pueden reconstituirse con un disolvente fisiológicamente compatible antes de la administración.

Cuando sean para uso oral, se pueden preparar, por ejemplo, suspensiones comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, acuosas u oleosas, soluciones no acuosas, polvos dispersables o gránulos (incluyendo partículas micronizadas o nanopartículas), emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o

más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en conjunción con los comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosas, de calcio o carbonato de sodio, de calcio o fosfato de sodio lactosa; agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica, povidona reticulada, almidón de maíz, o ácido algínico, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes, tales como povidona, almidón, gelatina o goma arábiga. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas incluyendo micro-encapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, celulosas, lactosa, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con medio no acuoso o de aceite, tal como glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de cacahuete/maní, parafina líquida o aceite de oliva.

En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse en forma de suspensiones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de una suspensión. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse como polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión mediante la adición de uno o más excipiente(s).

Excipientes adecuados para su uso en conexión con suspensiones incluyen agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropiloo metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma de acacia, agentes dispersantes o agentes humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo , estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con una larga cadena de alcohol alifático (por ejemplo, heptadecaetileneoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxietileno), y agentes espesantes, tales como carbómero, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes tales como ácido

acético, metilo y/ o n-propil p-hidroxi- benzoato de metilo; uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden ser en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto; fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán de polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Además, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una emulsión acuosa inyectable estéril o suspensión oleaginosa. Tal emulsión o suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente parenteralmente aceptable no tóxico o disolvente, tal como una solución en 1,2-propano-diol. La preparación inyectable estéril también puede prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes que se pueden emplear aceptables están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden ser empleados como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo di-glicéridos mono-o sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar asimismo en la preparación de inyectables.

Los compuestos descritos en este documento pueden ser sustancialmente insolubles en agua y poco solubles en la mayoría de disolventes próticos farmacéuticamente aceptables y aceites vegetales, pero generalmente solubles en ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, los ácidos caprílico y cáprico) o triglicéridos y en ésteres de propilenglicol o ácidos grasos de cadena media. Por lo tanto, se contempla en la descripción los compuestos que han sido modificados por sustituciones o adiciones de restos químicos o bioquímicos que los hacen más adecuados para el suministro (por ejemplo, aumento de

solubilidad, bioactividad, palatabilidad, disminuir las reacciones adversas, etc.), por ejemplo por esterificación, glicosilación, PEGilación, etc.

En algunas modalidades, el compuesto descrito en el presente documento se formula para administración oral en una composición a base de lípidos adecuados para los compuestos de baja solubilidad. Formulaciones a base de lípidos en general, pueden mejorar la biodisponibilidad oral de dichos compuestos. Como tal, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de ácidos grasos de cadena media o ésteres de propilenglicol de los mismos (por ejemplo, ésteres de glicol de propileno de ácidos grasos comestibles, tales como los ácidos caprílico y cáprico grasos) y tensoactivos farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de ricino hidrogenado polioxil 40.

En otras modalidades, la biodisponibilidad de los compuestos de baja solubilidad puede mejorarse utilizando técnicas de optimización de tamaño de partícula, incluyendo la preparación de nanopartículas o nanosuspensiones utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Las formas presentes en tales preparaciones compuestas incluyen amorfo, parcialmente amorfo, parcialmente cristalino o formas cristalinas.

En modalidades alternativas, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más potenciadores de la solubilidad acuosa, tal como una ciclodextrina. Los ejemplos no limitantes de ciclodextrina incluyen hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y maltotriosilo derivados de α -, β -, y γ-ciclodextrina, hidroxipropilo-β-ciclodextrina (HPBC). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende además HPBC en un rango de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 20%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, o de aproximadamente 2.5% a aproximadamente 10%. La cantidad de potenciador de la solubilidad empleado puede depender de la cantidad del compuesto en la composición.

Preparación de compuestos

Ejemplos sintéticos generales

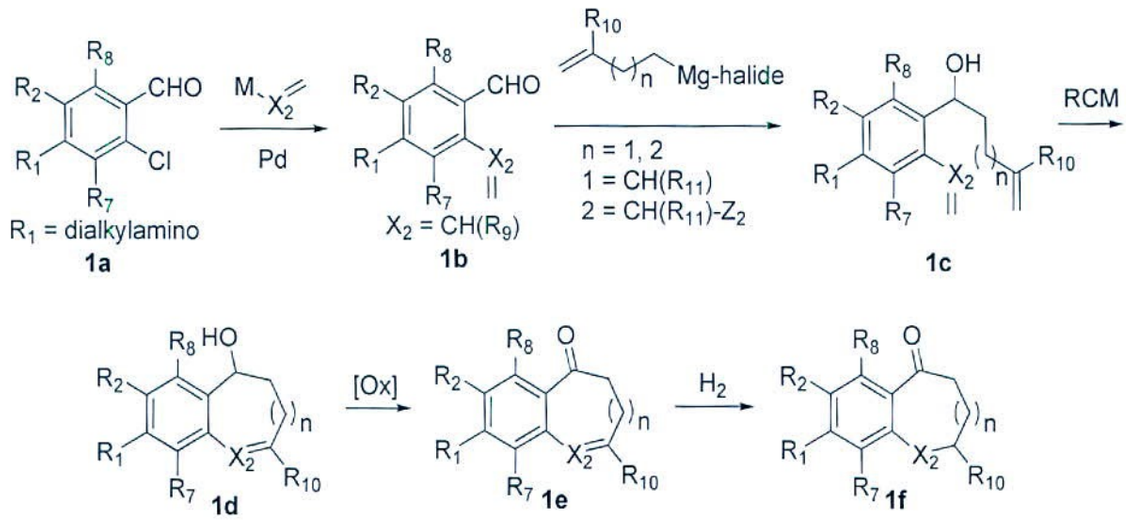
Los métodos para preparar ciertos compuestos útiles para tratar o mejorar las infecciones bacterianas o trastornos o síntomas asociados con las mismas están disponibles a través de metodologías sintéticas estándar bien conocidas.

Como se describe en el presente documento, métodos para preparar los compuestos descritos en la presente memoria también están disponibles a través de la metodología de síntesis estándar, bien conocida. Muchos de los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles comercialmente o se pueden preparar usando las vías descritas a continuación, utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

Esquemas Generales

Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II) y Fórmula (III) se pueden preparar como se describe en los siguientes Esquemas.

Esquema 1



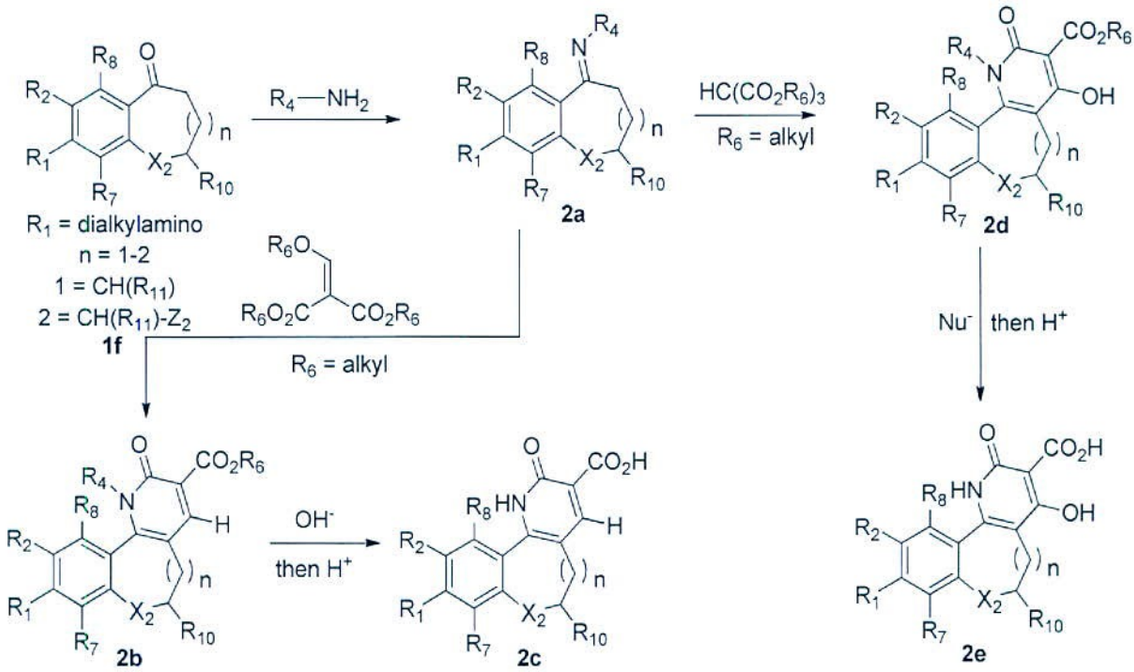
Procedimientos generales para el Esquema 1

Los aldehídos de tipo 1b se preparan a partir de clorobenzaldehído de tipo 1a por medio de acoplamiento catalizada por Pd de tipo Suzuki con un reactivo de vinilación (tales como trifluoroborato de potasio de vinilo y similares), en presencia de un ligando de fosfina (tal como 2-diciclohexilfosfino- 2', 6'-dimetoxibifenilo y similares) en una mezcla bifásica adecuada (tal como una mezcla de dioxano/H2O y similares).

Dienes de tipo 1c se preparan a partir de aldehídos de tipo 1b a través de la reacción con haluros de alquilo. Metátesis de cierre de anillo (RCM) de dienos de tipo 1c se lleva a cabo en presencia de catalizador Grubbs (tal como un catalizador Grubbs de segunda generación) en un disolvente orgánico adecuado (tal como tolueno y similares) proporciona anilinas bicíclicos de tipo 1d.

Alcoholes bencílicos de tipo 1d se convierten en cetonas insaturados de tipo 1e, por reacción con un reactivo oxidante adecuado (tal como DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) y similares). Cetonas finales del tipo 1f se preparan por hidrogenación de olefinas de tipo 1e sobre un catalizador de Pd (tal como Pd/C y similares).

Esquema 2



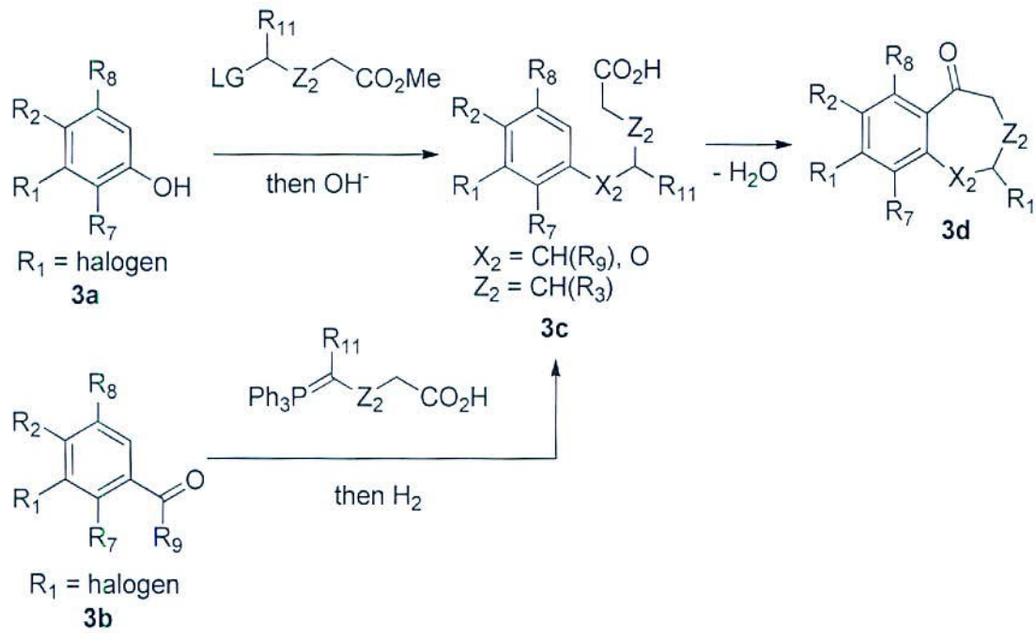
Procedimientos generales para el Esquema 2

Las cetonas de tipo 1f se convierten en iminas de tipo 2a por reacción con una amina de bencilo (tal como una amina 2,4-dimetoxibencilo y similares) en presencia de un agente deshidratante adecuado (tal como tetracloruro de titanio y similares) y una base orgánica adecuada (tal como trietilamina y similares) en un disolvente orgánico (tal como diclorometano y similares).

Las iminas de tipo 2a se convierten en tricíclicos 2 -piridonas de tipo 2b por reacción con un dialquil 2-(alcoximetileno) malonato de dietilo en un disolvente orgánico adecuado (tal como éter de difenilo y similares) a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 180 °C. La hidrólisis del resto éster en una 2-piridona de tipo 2b se lleva a cabo por reacción con un hidróxido inorgánico acuoso (tal como LiOH y similares) en un disolvente orgánico adecuado (tal como THF y similares). El producto 2 -piridona de tipo 2c se prepara por reacción con DMB (2,4-dimetoxibencilo) en condiciones ácidas en presencia de un ácido adecuado (tal como TFA (ácido trifluoroacético) y similares) en presencia de un hidruro adecuado que contiene reactivo reductor (tal como i- Pr_3SiH y similares) a una temperatura ambiente adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente .

Las iminas de tipo 2a también se pueden convertir en hidroxi-2-piridonas de tipo 2d por reacción con un tricarboxilato trialquilmetano (tales como trimetilmetanotricarboxilato y similares) en un disolvente orgánico adecuado (tal como éter de difenilo y similares) a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 230 °C. El resto de éster en el hidroxi-2-piridona de tipo 2D se convierte en el ácido carboxílico correspondiente por reacción con un reactivo nucleófilo adecuado (tal como LiI y similares) en un disolvente orgánico adecuado (tal como acetato de etilo y similares) en una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 60 °C. El producto hidroxi- 2-piridona de tipo 2e se prepara por reacción con DMB en condiciones ácidas, en presencia de un ácido adecuado (tal como TFA y similares) y un hidruro adecuado que contiene reactivo reductor (tal como i- Pr_3SiH y el similares) a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 60 °C.

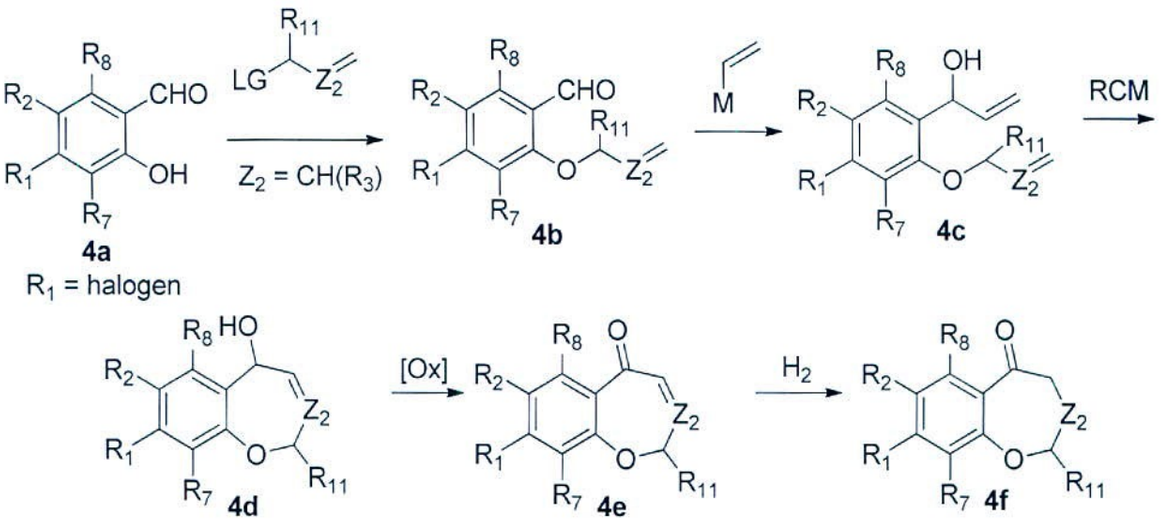
Esquema 3



Procedimientos generales para el Esquema 3

Los ácidos carboxílicos de tipo 3c se preparan a partir de fenoles de tipo 3a por medio de alquilación en presencia de una base inorgánica (tal como K_2CO_3 y similares) seguido de hidrólisis en presencia de una base inorgánica (tal como NaOH y similares). Los ácidos carboxílicos de tipo 3c también se preparan a partir de compuestos de carbonilo que contienen compuestos de tipo 3b a través de la reacción de Wittig seguida de hidrogenación de la olefina intermedia en presencia de un catalizador de Pd adecuado (tal como Pd/C y similares). Las cetonas de tipo 3d se preparan a partir de ácidos carboxílicos de tipo 3c a través de la acilación de Friedel-Crafts en presencia de un reactivo deshidratante (tal como ácido polifosfórico y similares).

Esquema 4



Procedimientos generales para el Esquema 4

Los aldehídos de tipo 4b se preparan a partir hidroxi-benzaldehídos de tipo 4a por medio de alquilación en presencia de una base inorgánica (tal como K_2CO_3 y similares) en un disolvente orgánico (tal como dimetilformamida y similares). Dienes de tipo 4c se preparan a partir de aldehídos de tipo 4b a través de la reacción con las especies de metal de vinilo (tales como bromuro de vinil magnesio y similares). RCM de dienes de tipo 4c se lleva a cabo en presencia de catalizador de Grubbs de un (tal como un catalizador de segunda generación) en un disolvente orgánico adecuado (tal como diclorometano y similares) proporciona a benzoxapinas de tipo 4d. Los alcoholes bencílicos de tipo 4d se convierten en cetonas insaturadas de tipo 4e por reacción con un oxidante adecuado ([Ox]) (tales como MnO_2 y similares). Cetonas finales del tipo 4f se preparan por hidrogenación de compuestos de olefina 4e en presencia de un catalizador de Pt adecuado (tal como PtO_2 y similares).

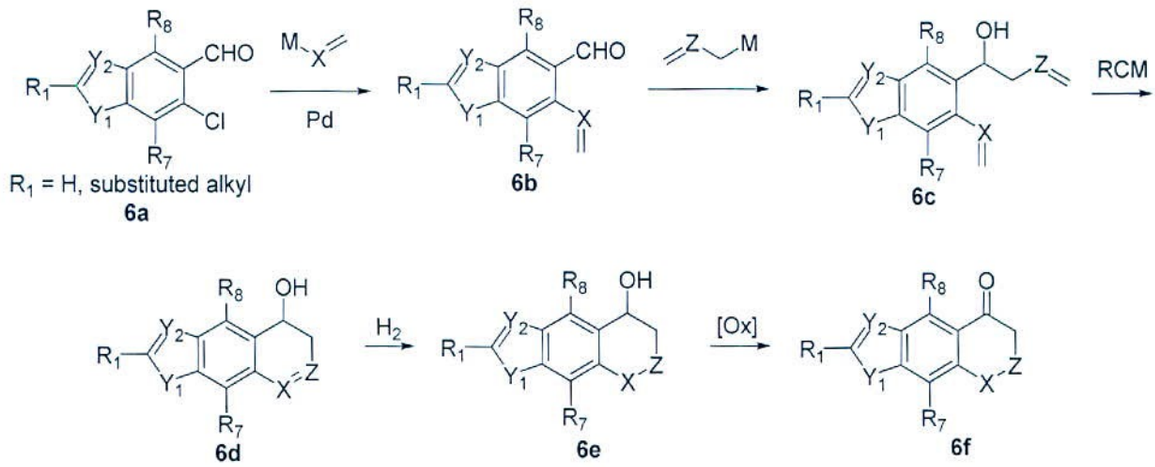
Esquema 5

Procedimientos generales para el Esquema 5

Las cetonas utilizadas en el Esquema 5 se preparan a través de los procedimientos descritos en los Esquemas 3 y 4. Las cetonas de tipo 5a se convierten en iminas de tipo 5b por reacción con una amina de bencilo (tal como una amina 2,4-dimetoxibencilo y similares) en presencia de un agente deshidratante adecuado (tal como tetracloruro de titanio y similares) y un adecuado base orgánica (tal como trietilamina y similares) en un disolvente orgánico adecuado (tal como diclorometano y similares). Las iminas de tipo 5b se convierten en tricíclicos hidroxi - 2 -piridonas de tipo 5c por reacción con metanotricarboxilatos de trialquilo adecuados (tales como metano tricarboxilato de trimetilo y similares) en un disolvente orgánico adecuado (tal como éter de difenilo y similares) a una temperatura adecuada tales como , por ejemplo , 230 ° C. Aril- haluros de

tipo 5c se convierten a anilinas de tipo 5d a través de acoplamiento de amina en presencia de un catalizador de Pd adecuado (tal como 2-(2'-di-terc-butilfosfina) paladio bifenilo (II) acetato de etilo y similares). Los compuestos finales de tipo 5e se preparan por reacción con DMB en condiciones ácidas adecuadas, en presencia de un ácido adecuado (tal como TFA y similares) y un hidruro adecuado que contiene reactivo reductor (tal como i Pr3SiH y similares).

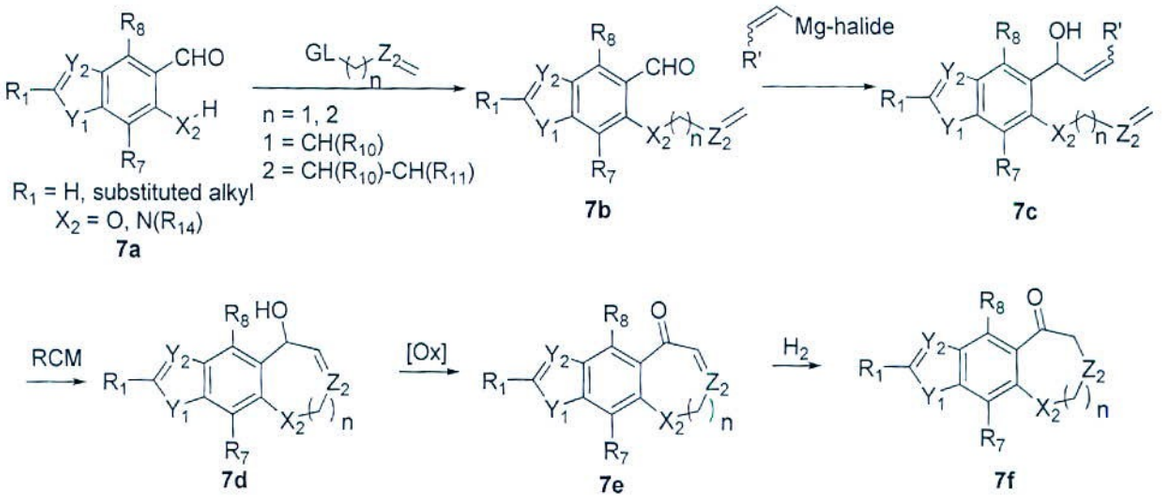
Esquema 6



Procedimientos generales para el Esquema 6

Aldehídos de vinilo de tipo 6b se preparan a partir de cloroaldehidos de tipo 6a por medio de acoplamiento de tipo Suzuki catalizada por Pd con un reactivo de vinilación adecuado (tal como trifluoroborato de potasio de vinilo y similares) en presencia de un ligando de fosfina adecuado (tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y similares) en una mezcla bifásica adecuada (tal como una mezcla de dioxano/H_2O y similares). Dienes de tipo 6c se preparan a partir de aldehídos de tipo 6b a través de la reacción con haluros de alquilo de metal. RCM de dienos de tipo 6c se lleva a cabo en presencia de catalizador de Grubbs (tal como un catalizador de segunda generación) en un disolvente orgánico adecuado (tal como tolueno y similares) para proporcionar el compuesto tricíclico de tipo 6d. Las olefinas de tipo 6d se hidrogenan en presencia de catalizadores de Pd o Pt adecuados (tales como Pd / C o PtO2 y similares) para producir alcoholes bencílicos saturados de tipo 6e. Alcoholes bencílicos de tipo 6e se convierten en cetonas de tipo 6f por reacción con un reactivo oxidante adecuado (tal como TPAP (perrutenato de tetrapropilamonio)/ NMO (*N*- metilmorfolina *N*-óxido) y similares).

Esquema 7

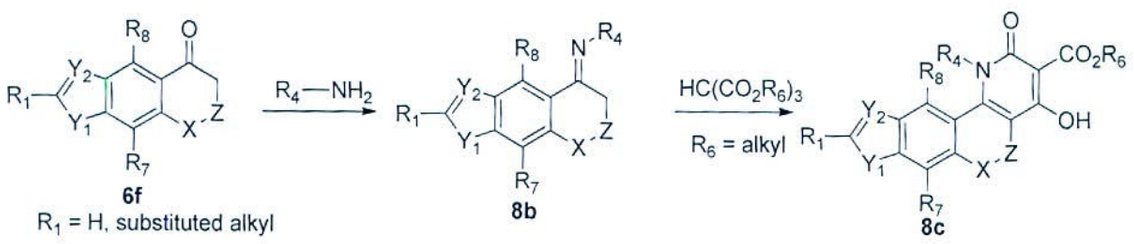


Procedimientos generales para el Esquema 7

Aldehídos sustituidos con hidroxi o anilino aldehídos de tipo 7a son alquilados en presencia de una base inorgánica adecuada (tal como K_2CO_3 y similares) para producir dienos de tipo 7b. Los bis dienos de tipo 7c se preparan a partir de aldehídos de tipo 7b a través de la reacción con una especie de metal de vinilo adecuado (tales como haluro de vinil magnesio y similares). RCM de bis dienos de tipo 7c se lleva a cabo en presencia de catalizador de Grubbs (tal como un catalizador de segunda generación) en un disolvente orgánico adecuado (tal como tolueno y similares) para proporcionar el compuesto tricíclico de tipo 7d. Alcoholes bencílicos de tipo 7d se convierten en cetonas de tipo 7e por reacción con un oxidante adecuado (tal como MnO2 y similares). Las enonas de tipo 7e se reducen en presencia de catalizadores de Pd o Pt adecuados (tales como Pd / C o PtO2 y similares) para producir cetonas 7f saturados.

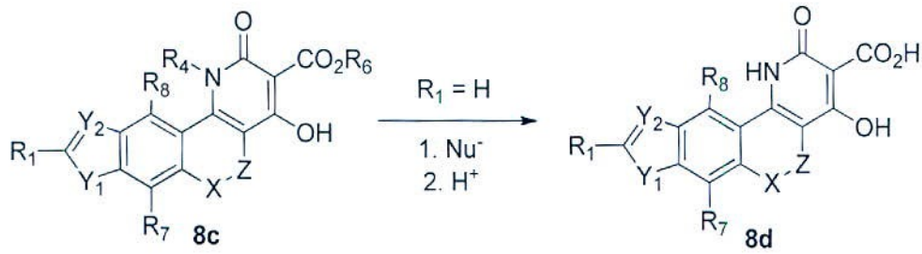
Esquema 8

Procedimientos generales para el Esquema 8

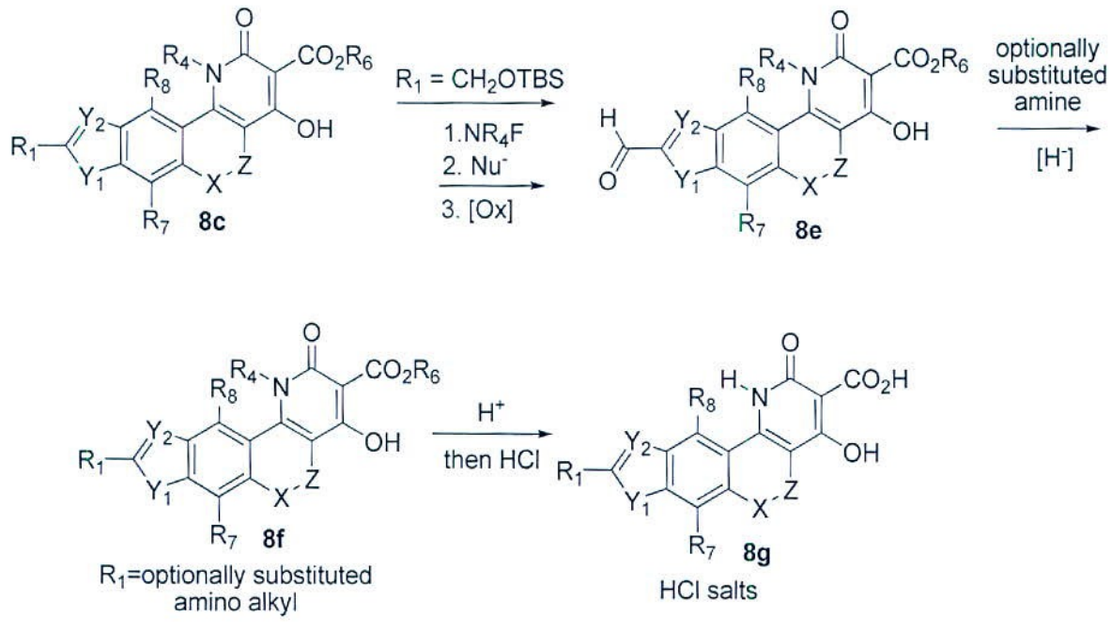


Las cetonas utilizadas en el Esquema 8 se preparan a través de los procedimientos descritos en los Esquemas 6 y 7. Las cetonas de tipo 6f se convierten en iminas de tipo 8b por reacción con una amina de bencilo (tal como una amina 2,4-dimetoxibencilo y similares) en presencia de un agente deshidratante adecuado (tal como tetracloruro de titanio y similares) y un base orgánica adecuado (tal como trietilamina y similares) en un disolvente orgánico adecuado (tal como diclorometano y similares). Las iminas de tipo 8b se convierten en tetracíclicos hidroxi-2-piridonas de tipo 8c por reacción con un trialquilometanotricarboxilato adecuado (tal como trimetilmetanotricarboxilato y similares)

en un disolvente orgánico adecuado (tal como éter de difenilo y similares) a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 230 ºC.



Tetraciclos no sustituidos de tipo 8c (donde R_1 es hidrógeno) se convierten en las piridonas de tipo 8d a través de la escisión del grupo éster con un reactivo nucleófilo adecuado (tal como LiI y similares) y la posterior desprotección de la eliminación de DMB en condiciones ácidas adecuadas, en el presencia de un ácido adecuado (tal como TFA y similares) y un hidruro adecuado que contiene reactivo reductor (tal como i-Pr3SiH y similares).



Piridonas sustituidas de tipo 8c (donde R_1 es CH_2OTBS) (terc-butildimetilsilil) se convierten en los aldehídos de tipo 8e a través de un proceso de tres etapas que incluye : la desprotección del grupo TBS con un fluoruro que contiene reactivo adecuado (tal como TBAF (de tetra-*n*-butilamonio) y similares) y, a continuación, la escisión del grupo éster con un reactivo nucleófilo adecuado (tal como LiI y similares, y, la conversión del hidroxilo bencílico a un aldehído con un oxidante adecuado (tal como MnO_2 y similares).

Los aldehídos de tipo 8e se convierten en aminas de tipo 8f por la reacción con una amina primaria o secundaria en presencia de un reactivo reductor adecuado (tal como $NaBH(OAc)_3$ y similares) en un disolvente orgánico adecuado (tal como dicloroetano y similares). El tetraciclo producto de tipo 8g se desprotege mediante la eliminación de DMB en condiciones ácidas adecuadas, en presencia de un ácido adecuado (tal como TFA y

similares) y un hidruro adecuado que contiene reactivo reductor (tal como i-Pr_3SiH y similares), con un intercambio de sal posterior usando un ácido mineral adecuado (tal como HCl y similares).

Ejemplos específicos

Para ayudar en la comprensión de la presente descripción, se incluyen los siguientes Ejemplos. Los experimentos relacionados con esta descripción no deben, por supuesto, entenderse que limitan específicamente la descripción y tales variaciones de la descripción, conocidas ahora o desarrolladas más tarde, lo que estaría dentro del alcance/competencia de un experto en la técnica, se considera que entran en el ámbito y alcance de la descripción como se describe aquí y se reivindica a continuación.

Aparte de en los ejemplos de trabajo, a menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, los datos experimentales, y así sucesivamente utilizados en la memoria descriptiva y reivindicaciones deben entenderse como modificados por el término "aproximadamente". En consecuencia, todos estos números representan aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas buscadas para ser obtenidas por una reacción o como resultado de las condiciones experimentales variables. Por lo tanto, dentro de un rango esperado de la reproducibilidad experimental, el término "aproximadamente " en el contexto de los datos resultantes, se refiere a un rango para los datos proporcionados que pueden variar de acuerdo con una desviación estándar de la media. Además, los resultados experimentales proporcionados y los datos resultantes pueden ser redondeadas hacia arriba o hacia abajo para presentar datos de forma coherente, sin pérdida de cifras significativas. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe ser interpretado a la luz del número de dígitos significativos y técnicas de redondeo ordinarias.

Mientras que los rangos y parámetros numéricos que exponen el amplio alcance de la descripción son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos de trabajo se informan tan precisamente como sea posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo.

Ejemplos sintéticos

Mayores detalles de la presente descripción se proporcionan con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que se ofrecen para ilustrar más completamente la descripción, pero no se deben interpretar como limitantes del alcance de la misma. Los

ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos descritos en este documento, y el ensayo de estos compuestos *in vitro* y/o *in vivo*. Los expertos en la técnica entenderán que las técnicas descritas en estos ejemplos representan técnicas descritas por los inventores para funcionar bien en la práctica de la descripción, y como tales constituyen modos preferidos para la práctica de la misma. Sin embargo, los expertos en la técnica deben apreciar a la luz de la presente descripción que muchos cambios se pueden hacer a los métodos específicos que se describen y todavía obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y el alcance de la descripción. Por ejemplo, se utilizaron varias condiciones para obtener EM CL caracterización de los compuestos descritos en el presente documento.

Tal como se indica para ciertos compuestos, el Método 2 Minuto utiliza la siguiente columna y proporciones de la fase móvil:

Columna: Columna sistema ACQUITY UPLC HSS C18 2,1 x 50 mm, 1.8µm

Fase móvil A: H_2O /0.1% HCO_2H

Fase móvil B: Acetonitrilo/0.1% HCO_2H

	Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
1	0	0.8	100	0
2	0.2	0.8	100	0
3	1.5	0.8	0	100
4	2.0	0.8	100	0

Tal como se indica para ciertos compuestos, el Método 1 Minuto utiliza la siguiente columna y proporciones de la fase móvil:

Columna: Columna Acquity UPLC HSS C18 2.1 x 50 mm, 1.8µm

Fase Movil A: H_2O/0.1% HCO_2H

Fase Movil B: Acetonitrilo/0.1% HCO_2H

	Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
1	0	0.8	90	10
2	0.1	0.8	90	10
3	0.8	0.8	5	95
4	1.0	0.8	90	10

Como se ha indicado para ciertos compuestos, el Método polar utiliza las siguientes proporciones de columna y de fase móvil:

Columna: Columna Acquity UPLC HSS C18 2.1 x 50 mm, 1.8µm

Fase Movil A: H_2O/0.1% HCO_2H

Fase Movil B: Acetonitrilo/0.1% HCO_2H

	Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
1	0	0.8	100	0
2	0.2	0.8	100	0
3	1.5	0.8	50	50
4	2.0	0.8	100	0

Como se ha indicado para ciertos compuestos, el Método A utiliza las siguientes proporciones de columna y de fase móvil:

Columna: HSS T3 Columna 2.1 x 50 mm, 1.8 µm

Fase Movil A: H_2O/0.1% HCO_2H

Fase Movil B: Acetonitrilo/0.1% HCO_2H

	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
1	0	0.8	80	20
2	0.2	0.8	80	20
3	1.25	0.8	5	95
4	2.0	0.8	80	20

Como se ha indicado para ciertos compuestos, el Método B utiliza las siguientes proporciones de columna y de fase móvil:

Columna: HSS T3 Columna 2.1 x 50 mm, 1.8 µm

Fase Movil A: H_2O/0.1% HCO_2H

Fase Movil B: Acetonitrilo/0.1% HCO_2H

	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
1	0	0.8	95	5
2	0.2	0.8	95	5

93

	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
3	1.5	0.8	10	90
4	2.0	0.8	95	5

Como se ha indicado para ciertos compuestos, el Método C utiliza las siguientes proporciones de columna y de fase móvil:

Columna: BEH C18 Column 2.1 x 50 mm, 1.7 µm
Fase Movil A: NH_4OAc_{aq} 10mM
Fase Movil B: Acetonitrilo

	Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
1	0	0.8	95	5
2	0.2	0.8	95	5
3	1.5	0.8	10	90
4	2.0	0.8	95	5

Tal como se utiliza anteriormente, y a lo largo de esta descripción, las siguientes abreviaturas, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que tienen los siguientes significados:

Abreviatura	**significado**
AcOH o HOAc	Ácido acético
ACN o MeCN	Acetonitrilo
atm	Atmósfera
Bn	benzilo
BnBr	bromuro de benzilo
BnO o OBn	benziloxi
BnOH	benzilo alcohol
Boc	*tert*-butoxicarbonilo
Boc_2O o $(Boc)_2O$	di-*tert*-butilo dicarbonato
BORSM	basado en material de inicio recuperado
Cbz	benzilooxicarbonilo
CDI	1,1'-carbonilodiimidazole

Abreviatura	significado
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano (CH_2Cl_2)
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinone
DIAD	diisopropilo azodicarboxiloato
DIBAL-H	hidrurodiisobutiloaluminio
DMF	dimetilo formamida
DMA	Dimetiloacetamida
DMAP	4-dimetiloaminopiridina
DMB	2,4-dimetoxibenzilo
DMSO	dimetilosulfoxida
EA o EtOAc	etilo acetato
EtOH	etanol
Et_2O	eter dietilo
HPLC	Cromatográfica liquida de alto desempeño
h/hr/min/s	hora(h o hr)/minuto(min)/segundo(s)
KOAc	acetato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LC/MS, LCMS o LC-MS	espectroscopía de masas de cromatografía de líquidos
LDA	diisopropiloamida de litio
LiOH	hidróxido de litio
MeI	yoduro metilo
MeOH	metanol
Me_2NH	N-metilometanamina
MS	espectroscopía de masas
$NaBH(OAc)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-iodosuccinimida
NMO	N-metilomorfolina-N-oxido
n-Bu	n-butilo
n-BuLi	n-butilo litio
NMR	Resonancia nuclear magnética
nPr o n-Pr	n-propilo
OsO_4	tetróxido de osmio
Pd^o	paladio

Abreviatura	significado
Pd/C^o	paladio en carbono
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenziloideneacetona)dipaladio(0)
$PdCl_2dppf$	[1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno] dicloropaladio(II)
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilofosfine)paladio
Ph_2O	difenilo eter
PPA	2- ácido fosfonoacético
PPh_3	trifenilofosfina
psi	Presion por pulgada cuadrada
PTFE	politetrafluoroetiloeno
PtO_2	óxido platimum(IV)
RT	Tiempo de retención
RCM	Metatesis de cierre de anillo
S-Phos	2-diciclohexilofosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
TBAF	tetra-n-butiloamonio fluoruro
TBSCl	terc-butilodimetilosililo cloruro
t-Bu	terc-butilo
t-BuOK	terc-butóxido potásico
TEA o NEt_3	trietiloamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidro-2H-piranilo
THPO o OTHP	tetrahidro-2H-pirano-2-ilo-oxi
$TiCl_4$	tetracloruro de titanio
TIPS-H	hidrógeno triisopropilo sililo
TLC	Cromatografía de capa delgada
TMSI	Yoduro trimetilosililo
TMSOK	trimetilosilanolato potásico
TPAP	tetra-n-propiloamonio perrutenato

Ejemplo 1

8-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-ácido carboxílico (Cpd 1)

Una mezcla de 6-(dimetilamino)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (1.033 g, 5.45 mmol) y DMF-DMA (3 mL, 22.56 mmol) fue sometido a microondas a 200 °C 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se formó un precipitado, se recolectó por filtrado y se lavó con Et_2O para dar el producto 6-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (0.769 g, 58%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.80 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 2.92 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H) 6.39 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 6.62 (dd, *J*=8.7, 2.7 Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.96 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H).

A una suspensión de NaH (60% aceite, 0.320 g, 8.00 mmol) en DMF (6 mL) se añadió una solución de 6-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (0.769 g, 3.15 mmol), cianoacetamida (0.290 g, 3.45 mmol) y MeOH (0.32 mL, 8.00 mmol) en DMF (6 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por15 min y entonces se calentó a 95 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue inactivada con NH_4Cl (acuosa saturada). El precipitado marrón resultante fue filtrado, lavado varias veces con H_2O, secado en un flujo-N_2 y lavado con Et_2O. El producto 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-carbonitrilo (0.80 g, 90%) fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 266.3 $[M+H]^+$, RT 1.15 min

Una mezcla de 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-carbonitrilo (0.311 g, 1.17 mmol) con 6M HCl (10 mL) fue calentado a 100 °C por 36 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se formó un precipitado, se recolectó por

filtrado y se lavó con agua. El producto fue agitado vigorosamente con 1M NaOH (~20 mL) y el material insoluble fue filtrado. El licor matriz fue acidificado con 1M HCl a f~2. Un sólido naranja fue recolectado por filtración, fue lavado varias veces con H_2O, entonces secado en un flujo-N_2 y lavado con Et_2O. Se obtuvo el producto 8-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-ácido carboxílico (0.045 g, 13%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.67 - 2.75 (m, 2 H) 2.76 - 2.86 (m, 2 H) 3.03 (s, 6 H) 6.59 - 6.73 (m, 2 H) 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 12.91 (br. s., 1 H) 14.88 (br. s., 1 H). LC-MS 282.9 $[M-H]^-$, 285.3 $[M+H]^+$, RT 1.18 min.

Ejemplo 2

9-(dimetilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 2)

Paso 1: 4-(dimetilamino)-2-vinilbenzaldehido

2-cloro-4-(dimetilamino)benzaldehido (4.34 g, 23.63 mmol), viniltrifluoroborato potasio (6.33 g, 47.26 mmol), $Pd(OAc)_2$ (160 mg, 0.71 mmol, 3 mol%), S-Fos ligando (580 mg, 1.41 mmol, 6 mol%) y K_2CO_3 (9.80 g, 70.91 mmol) fueron mezclados juntos en un frasco de fondo redondo de 250 mL. El frasco se colocó bajo vacío y fue rellenado con Argón, entonces dioxano (95.0 mL) y H_2O (16.0 mL) fueron añadidos. La mezcla fue calentada a 85-90 °C por 2.5 h y monitoreado por LC/MC para el consumo completo del material inicial. Después de la terminación, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente, entonces se añadió agua (60 mL) y el producto fue extraído con DCM (3x100 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 100 mL) y secado sobre Na_2SO_4. Después de la concentración del solvente, el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-40% gradiente), dando el producto como un sólido amarillo pálido (4.03 g, 97%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.10 (s, 6 H) 5.44 (dd, *J*=11.0, 1.6 Hz, 1 H) 5.66 (dd, *J*=17.3, 1.6 Hz, 1 H) 6.66 (dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 6.70 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=17.3, 11.0 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 10.00 (s, 1 H). LC-MS 176.2 $[M+H]^+$, RT 1.13 min.

Paso 2: 1-(4-(dimetilamino)-2-vinilfenilo)pent-4-en-1-ol

A una solución de 4-(dimetilamino)-2-vinilbenzaldehido (2.50 g, 14.27 mmol) en THF (30 mL) a -78 °C se añadió 3-butenilmagnesio bromuro (0.5M en THF, 33.0 mL, 16.5 mmol) por goteo por ~10 min. La mezcla de reacción fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente se le permitió calentarse a 0 °C. Después de agitar por 30 min, la reacción fue inactivada por adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 40 mL) y el producto fue extraído con EtOAc (3x75 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y secado sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-40% gradiente), dando el producto como un sólido color amarillo pálido (3.08 g, 93%).

98

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.70 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 1.75 - 1.95 (m, 2 H) 2.08 - 2.27 (m, 2 H) 2.98 (s, 6 H) 4.92 - 5.01 (m, 2 H) 5.05 (dq, *J*=17.1, 1.8 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=10.9, 1.4 Hz, 1 H) 5.62 (dd, *J*=17.3, 1.7 Hz, 1 H) 5.86 (ddt, *J*=17.1, 10.2, 6.6 Hz, 1 H) 6.60 - 6.87 (m, 2 H) 7.09 (dd, *J*=17.3, 10.9 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 232.2 $[M+H]^+$, RT 0.96 min.

Paso 3: 2-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ol

1-(4-(dimetilamino)-2-vinilfenilo)pent-4-en-1-ol (1.96 g, 8.47 mmol) fue disuelto en tolueno (170 mL, 0.05M) bajo Argón. Un catalizador de Grubb de segunda generación (215 mg, 0.25 mmol, 3 mol%) fue añadido y la mezcla fue calentada a 60 °C por 1.5-2 h hasta que el material inicial se consumió completamente, como se indica por LC/MS. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el tolueno fue removido bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-40% gradiente) para dar el producto como un sólido color amarillo pálido (1.58 g, 92%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.77 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H) 1.96 - 2.09 (m, 1 H) 2.15 - 2.29 (m, 1 H) 2.37 - 2.50 (m, 1 H) 2.58 - 2.72 (m, 1 H) 2.96 (s, 6 H) 4.88 (t, *J*=6.3 Hz, 1 H) 5.94 (ddd, *J*=12.3, 5.4, 4.1 Hz, 1 H) 6.37 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 6.60 (br. s., 2 H) 7.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 204.2 $[M+H]^+$, RT 0.59 min.

Paso 4: 2-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

A una solución de 1-(4-(dimetilamino)-2-vinilfenilo)pent-4-en-1-ol (1.57 g, 7.72 mmol) en DCM (60 mL) fue añadido DDQ (2.10 g, 9.25 mmol). La mezcla fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 20 min, entonces los sólidos fueron filtrados y lavados con DCM (10 mL). El licor matriz fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-40% gradiente) para dar 2-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1.00 g, 64%) como un sólido.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 2.76 - 2.96 (m, 2 H) 3.06 (s, 6 H) 6.22 (dt, *J*=11.6, 5.7 Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 6.44 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.60 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H). LC-MS 202.2 $[M+H]^+$, RT 1.18 min.

Paso 5: 2-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

Una solución de 2-(dimetilamino)-6,7-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1.20 g, 5.97 mmol) en MeOH (35 mL) y DCM (5 mL) fue hidrogenada bajo 1 atm of H_2 sobre Pd/C (10%, 180 mg) por 40 min y monitoreado por LC/MS para evitar la reducción de la cetona. Después del consumo completo del material inicial, el catalizador fue filtrado y el filtrado fue lavado con DCM (10 mL). El licor matriz fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-40% gradiente) para dar el producto como un sólido (1.00 g, 83%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.76 - 1.84 (m, 2 H) 1.84 - 1.92 (m, 2 H) 2.65 - 2.75 (m, 2 H) 2.91 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 6.42 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H) 6.59 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 204.2 $[M+H]^+$, RT 1.16 min.

Paso 6: 5-((2,4-dimetoxibencilo)imino)-N,N-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-amina

A una solución de 2-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1.00 g, 4.92 mmol) en DCM (10 mL) fue añadido 2,4-dimetoxibenciloamina (0.85 mL, 5.65 mmol) y NEt_3 (1.80 mL, 12.91 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces una solución $TiCl_4$ (1M DCM, 3.2 mL, 3.2 mmol) fue añadido por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (20 mL) y la reacción fue inactivada con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 20 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó utilizando un separador de fase PTFE, entonces fue secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto (1.70 g, cant) como un aceite amarillo, que fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 7: metil 1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-(dimetilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato

El producto obtenido 5-((2,4-dimetoxibencilo)imino)-N,N-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-amina (0.85 g, 2.41 mmol) y dimetil 2-(metoximetileno)malonato (0.83 g, 4.77 mmol) fueron mezclados conjuntamente en F_2O (5.50 mL). Con agitación, la mezcla fue colocada en un bloque precalentado a 220 °C y calentada por 15 min después de que el burbujeo inicial de MeOH fue observado (ocurre una temperatura interna de reacción ~160 °C). La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y purificada vía cromatografía de columna (hexanos seguido por EtOAc/hexanos 40-90% gradiente) para dar el producto como una espuma amarilla (0.256 g, 23% en 2 Pasos)

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.94 - 2.08 (m, 3 H) 2.27 - 2.39 (m, 2 H) 2.46 (dd, *J*=13.2, 5.7 Hz, 1 H) 3.00 (s, 6 H) 3.62 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 5.23 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.29 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 6.34 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.36 (dd, *J*=8.2, 2.5 Hz, 1 H) 6.39 - 6.57 (m, 2 H) 6.79 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 6.99 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H). LC-MS 463.4 $[M+H]^+$, RT 1.37 min.

Paso 8: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-(dimetilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

Una mezcla de metil 1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-(dimetilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (0.236 g, 0.51 mmol) y LiOH (1M aq, 1.00 mL, 1.00 mmol) en THF (2 mL) fue agitada a temperatura ambiente por 45 min, entonces fue acidificada con 1M HCl a f~2 y el producto fue extraído con DCM (3x10 mL). Después de secar la fase orgánica sobre Na_2SO_4, los solventes fueron removidos para dar el producto 1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-(dimetilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.23 g) como un sólido en rendimiento cuantitativo. LC-MS 449.4 $[M+H]^+$, RT 1.42 min

Paso 9: 9-(dimetilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

Una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-(dimetilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.23 g, 0.50 mmol) en DCM (2 mL) fue tratado con i-Pr_3SiH (0.50 mL) y TFA (1.0 mL). Después de agitar por 45 min a temperatura ambiente, los solventes fueron removidos bajo presión reducida y el residuo fue triturado con Et_2O. El sólido fue filtrado y lavado con Et_2O, dando el producto 9-(dimetilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.120 g, 80% 2 Pasos) como un sólido amarillo brillante.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 (quin, J=6.9 Hz, 2 H) 2.31 (t, J=6.9 Hz, 2 H) 2.49 - 2.54 (m, 2 H) 3.00 (s, 6 H) 6.67 - 6.73 (m, 2 H) 7.37 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 13.17 (br. s., 1 H) 15.05 (br. s., 1 H). LC-MS 297.3 $[M-H]^-$, 299.2 $[M+H]^+$, RT 1.07 min.

Ejemplo 3

9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 3)

Paso 1: metil 1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato

El producto obtenido previamente 5-((2,4-dimetoxibencilo)imino)-*N,N*-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-amina (Ejemplo 1, Paso 6, 0.85 g, 2.41 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (0.87 g, 4.58 mmol) fueron mezclados conjuntamente en F_2O (5.5 mL). Con agitación, la mezcla fue colocada en un bloque precalentado a 220 °C y calentada por 15 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre una temperatura interna de reacción ~160 °C). La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, entonces purificada por cromatografía de columna (hexanos, seguido por EtOAc/hexanos 40-90% gradiente) para dar el producto como una espuma amarilla (0.525 g, 45% 2 Pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.58 (td, J=13.6, 6.9 Hz, 1 H) 1.86 - 2.08 (m, 2 H) 2.33 (td, J=12.7, 7.7 Hz, 1 H) 2.45 (dd, J=13.1, 6.1 Hz, 1 H) 2.97 - 3.01 (m, 1 H) 3.00 (s, 6 H) 3.61 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 5.14 (br. s., 2 H) 6.33 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 6.36 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.50 (br. s., 2 H) 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 13.65 (s, 1 H). LC-MS 477.4 $[M-H]^-$, 479.4 $[M+H]^+$, RT 1.46 min.

Paso 2: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metil 1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (0.256 g, 0.53 mmol) en EtOAc (2.0 mL) se añadió LiI (0.210 g, 1.57 mmol). La mezcla de reacción fue agitada y calentada a 60 °C por 1 h hasta que se observó el consumo completo del material inicial. La mezcla fue entonces enfriada a temperatura ambiente y fue acidificada con HCl (1M aq, 2 mL). El producto fue extraído con DCM (3x7 mL) y la fase orgánica fue lavada

con NaCl (acuosa saturada, 7 mL) y secado sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un sólido amarillo (0.24 g) en rendimiento cuantitativo. LC-MS 463.4 $[M-H]^-$, 465.3 $[M+H]^+$, RT 1.46 min.

Paso 3: 9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

Una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.24 g, 0.51 mmol) en DCM (2 mL) fue tratada con i-Pr_3SiH (1.0 mL) y TFA (1.0 mL). Después de agitar por 45 min a 45 °C, los solventes fueron removidos bajo presión reducida y el residuo fue triturado con Et_2O. El sólido fue filtrado y lavado con Et_2O, dando 9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.139 g, 83% 2 Pasos) como un sólido amarillo brillante.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (quin, J=7.0 Hz, 2 H) 2.21 - 2.30 (m, 2 H) 2.51 - 2.55 (m, 2 H) 3.00 (s, 6 H) 6.65 - 6.73 (m, 2 H) 7.35 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 12.68 (s, 1 H) 13.77 (s, 1 H). LC-MS 313.3 $[M-H]^-$, 315.3 $[M+H]^+$, RT 1.27 min.

Ejemplo 4

10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 4)

Paso 1: 1-(4-(dimetilamino)-2-vinilfenilo)hex-5-en-1-ol

A una solución de 4-(dimetilamino)-2-vinilbenzaldehido (Ejemplo 2, Paso 1, 1.75 g, 10.0 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C fue añadido pent-4-en-1-ilmagnesio bromuro (0.5M en MeOH-THF, 23.0 mL, 11.5 mmol) por goteo por ~10 min. La mezcla de reacción fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente se le permitió calentarse a 0 °C. Después de agitar a 0 °C por 30 min, la reacción fue inactivada por adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 40 mL). El producto fue extraído con EtOAc (3x50 mL), entonces los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y secado sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un aceite amarillo pálido (2.30 g, 94%), que se solidifica bajo alto vacío. El producto fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.36 - 1.46 (m, 1 H) 1.49 - 1.62 (m, 1 H) 1.62 - 1.87 (m, 2 H) 2.08 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 2.97 (s, 6 H) 4.90 - 4.97 (m, 2 H) 5.00 (dd, J=17.0, 1.9 Hz, 1 H) 5.31 (dd, J=11.0, 1.6 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=17.2, 1.4 Hz, 1 H) 5.80 (ddt, J=17.0, 10.2, 6.7, 6.7 Hz, 1 H) 6.73 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=17.2, 11.0 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 246.3 $[M+H]^+$, RT 1.07 min.

Paso 2: 4-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)hex-5-en-1-il)-N,N-dimetil-3-vinilanilina

A una solución del producto crudo 1-(4-(dimetilamino)-2-vinilfenilo)hex-5-en-1-ol (1.38 g, 5.63 mmol) en DCM (20 mL) se añadió imidazole (0.50 g, 7.34 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 5 min, entonces TBSCl (1.02 g 6.76 mmol) fue

añadido en varias porciones. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h, entonces diluida con DCM (50 mL) y lavada con H_2O (40 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y los solventes fueron removidos. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-10% gradiente) para dar 4-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)hex-5-en-1-il)-N,N-dimetil-3-vinilanilina (1.90 g, 94%) como un aceite.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.70 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 1.75 - 1.95 (m, 2 H) 2.08 - 2.27 (m, 2 H) 2.98 (s, 6 H) 4.92 - 5.01 (m, 2 H) 5.05 (dq, *J*=17.1, 1.8 Hz, 1 H) 5.31 (dd, *J*=10.9, 1.4 Hz, 1 H) 5.62 (dd, *J*=17.3, 1.7 Hz, 1 H) 5.86 (ddt, *J*=17.1, 10.2, 6.6 Hz, 1 H) 6.60 - 6.87 (m, 2 H) 7.09 (dd, *J*=17.3, 10.9 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 360.4 $[M+H]^+$, RT 2.03 min.

Paso 3: 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[8]anulen-2-amina

4-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)hex-5-en-1-il)-N,N-dimetil-3-vinilanilina (1.88 g, 5.23 mmol) fue disuelto en tolueno (110 mL, 0.05M) bajo Argon. Un catalizador de Grubb de segunda generación (215 mg, 0.25 mmol, 5 mol%) fue añadido y la mezcla fue calentada a 60 °C por 1.5-2 h hasta que el material de inicio fue completamente consumido como es indicado por LCMS. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el tolueno fue removido bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-10% gradiente) para dar el producto (1.04 g, 60%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.05 (s, 3 H) -0.03 (s, 3 H) 0.88 (s, 9 H) 1.34 - 1.53 (m, 2 H) 1.51 - 1.63 (m, 1 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.11 - 2.25 (m, 1 H) 2.25 - 2.37 (m, 1 H) 2.94 (s, 6 H) 5.06 (dd, *J*=11.0, 4.4 Hz, 1 H) 5.82 (ddd, *J*=12.3, 5.4, 4.4 Hz, 1 H) 6.35 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 6.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 332.4 $[M+H]^+$, RT 1.93 min.

Paso 4: 2-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-ol

A una solución de 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)-N,N-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[8]anulen-2-amina (0.954 g, 2.88 mmol) en THF (12 mL) se añadió una solución de TBAF (1M THF, 3.50 mL, 3.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y TBAF adicional (1M THF, 1.00 mL, 1.00 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada por otras 2 h a temperatura ambiente y el THF fue removido. El residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-50% gradiente) para dar el producto 2-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-ol (0.595 g, 95%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.41 - 1.63 (m, 3 H) 1.84 (br. s., 1 H) 1.99 - 2.11 (m, 1 H) 2.16 - 2.30 (m, 2 H) 2.94 (s, 6 H) 5.13 (dd, *J*=10.9, 4.3 Hz, 1 H) 5.85 (dt, *J*=12.1, 5.4 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.76 (dd, *J*=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H). LC-MS 218.3 $[M+H]^+$, RT 0.67 min.

Paso 5: 2-(dimetilamino)-7,8-dihidrobenzo[8]anulen-5(6H)-ona

A una solución de 2-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[8]anulen-5-ol (0.595 g, 2.74 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DDQ (0.750 g, 3.30 mmol). La mezcla fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 20 min, entonces los sólidos fueron filtrados y lavados con DCM (10 mL). El licor matriz fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-30% gradiente) para dar 2-(dimetilamino)-7,8-dihidrobenzo[8]anulen-5(6H)-ona (0.381 g, 65%) como un sólido.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.00 - 2.07 (m, 2 H) 2.12 - 2.19 (m, 2 H) 2.79 - 2.88 (m, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 6.02 (dt, *J*=11.7, 8.5 Hz, 1 H) 6.41 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 6.65 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1 H) 6.82 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H). LC-MS 216.2 $[M+H]^+$, RT 1.24 min.

Paso 6: 2-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

Una solución de 2-(dimetilamino)-7,8-dihidrobenzo[8]anulen-5(6H)-ona (0.381 g, 1.75 mmol) en MeOH (10 mL) y DCM (1 mL) fue hidrogenada bajo 1 atm de H_2sobre Pd/C (10%, 50 mg) por 60 min y monitoreado por LCMS para evitar la reducción de la cetona. Después del consumo completo del material inicial, el catalizador fue filtrado y el filtrado fue lavado con DCM (10 mL). El licor matriz fue concentrado para dar el producto (0.358 g, 93%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.38 - 1.48 (m, 2 H) 1.75 - 1.92 (m, 4 H) 3.03 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.05 (s, 6 H) 3.18 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H) 6.39 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H) 6.60 (dd, *J*=9.1, 2.8 Hz, 1 H) 8.06 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H). LC-MS 218.2 $[M+H]^+$, RT 1.27 min.

Paso 7: 5-((2,4-dimetoxibencilo)imino)-N,N-dimetil-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anulen-2-amina

A una solución de 2-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (0.358 g, 1.64 mmol) en DCM (5 mL) se añadió 2,4-dimetoxibenciloamina (0.27 mL, 1.87 mmol) y NEt_3 (0.65 mL, 4.66 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces Una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 1.10 mL, 1.10 mmol) fue añadido por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La mezcla de reacción fue dejado calentar a temperatura ambiente y agitado durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (10 mL) y la reacción fue inactivada con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 5 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó utilizando un separador de fase PTFE, entonces fue secado por Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto (0.60 g, cant) como un aceite amarillo, que fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 8: metil 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-carboxilato

El producto 5-((2,4-dimetoxibencilo)imino)-N,N-dimetil-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anulen-2-amina (0.30 g, 0.82 mmol) y dimetil 2-(metoximetileno)malonato (0.26 g, 1.49 mmol) fueron mezclados conjuntamente en F_2O (2.0 mL). Con agitación, la mezcla fue colocada en un bloque precalentado a 200 °C y

calentada por 10 min después de que el burbujeo inicial de MeOH fue observado (ocurre una ~160 °C temperatura interna de reacción). La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, entonces purificada por cromatografía de columna (hexanos, seguido por EtOAc/hexanos 0-70% gradiente) para dar el producto como una espuma amarilla (0.112 g, 29% 2 Pasos)

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.30 - 1.45 (m, 2 H) 1.83 (dd, *J*=13.9, 11.0 Hz, 1 H) 1.87 - 1.99 (m, 3 H) 2.39 (dd, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1 H) 2.47 (dd, *J*=13.9, 7.3 Hz, 1 H) 2.98 (s, 6 H) 3.51 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 5.11 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.28 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 6.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.32 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 6.48 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H). LC-MS 477.4 $[M+H]^+$, RT 1.45 min.

Paso 9: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

Una mezcla de metil 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-carboxilato (0.112 g, 0.24 mmol) y LiOH (1M aq, 0.50 mL, 0.50 mmol) en THF (1 mL) fue agitada a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla fue entonces acidificada con 1M HCl a f~2 y el producto fue extraído con DCM (3x5 mL). Después de secar la fase orgánica por Na_2SO_4, los solventes fueron removidos para dar 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.107 g) como un sólido en rendimiento cuantitativo. LC-MS 463.4 $[M+H]^+$, RT 1.48 min.

Paso 10: 10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

Una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.107 g, 0.23 mmol) en DCM (1 mL) fue tratado con i-Pr_3SiH (0.25 mL) y TFA (0.50 mL). Después de agitar por 45 min a temperatura ambiente, los solventes fueron removidos bajo presión reducida y el residuo fue triturado con Et_2O. El sólido fue filtrado y lavado con Et_2O, dando 10-(dimetilamino)-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.0478 g, 65% 2 Pasos) como un sólido amarillo brillante.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 - 1.43 (m, 2 H) 1.76 (dd, *J*=13.6, 11.3 Hz, 1 H) 1.96 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H) 2.02 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H) 2.08 (t, *J*=11.3 Hz, 1 H) 2.69 - 2.80 (m, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 6.65 - 6.69 (m, 2 H) 7.19 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 13.10 (br. s., 1 H) 15.07 (br. s., 1 H). LC-MS 311.3 $[M-H]^-$, 313.2 $[M+H]^+$, RT 1.13 min.

Ejemplo 5

10-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 5)

Paso 1: metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-carboxilato

El producto obtenido anteriormente 5-((2,4-dimetoxibencil)imino)-N,N-dimetil-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anulen-2-amina (Ejemplo 4, paso 7, 0.30 g, 0.82 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (0.28 g, 1.47 mmol) fueron mezclados conjuntamente en Ph_2O (2.0 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor de pre-calentado a 220 °C y calentada por 15 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó por cromatografía en columna (hexanos, seguido por EtOAc/hexanos 0-70% gradiente) para dar el producto como una espuma amarilla (0.178 g, 44% 2 pasos)

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.29 - 1.44 (m, 2 H) 1.50 (dd, *J*=13.4, 11.2 Hz, 1 H) 1.84 - 2.03 (m, 3 H) 2.41 (dd, *J*=13.1, 7.7 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.7 Hz, 1 H) 2.98 (s, 6 H) 3.51 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 5.01 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.17 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 6.25 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.33 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.41 - 6.53 (m, 2 H) 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 13.71 (s, 1 H). LC-MS 491.4 $[M-H]^-$, 493.4 $[M+H]^+$, RT 1.57 min.

Paso 2: 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (0.178 g, 0.36 mmol) en EtOAc (2.0 mL) se añadió LiI (0.14 g, 1.05 mmol). La mezcla de reacción fue agitada y calentada a 60 °C por 1 h hasta que se observó el consumo total del material inicial. La mezcla fue entonces enfriada a temperatura ambiente y acidificada con HCl (1M ac, 1 mL). El producto fue extraído con DCM (3x7 mL), entonces la fase orgánica fue lavada con NaCl (acuosa saturada, 5 mL) y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un sólido amarillo (0.17 g) en rendimiento casi cuantitativo. LC-MS 477.4 $[M-H]^-$, 479.4 $[M+H]^+$, RT 1.64 min.

Paso 3: 10-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico

Una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.17 g, 0.36 mmol) en DCM (1.5 mL) fue tratada con i-Pr_3SiH (0.7 mL) y TFA (0.7 mL). Después de agitar por 1 h a 45 °C, los solventes fueron removidos bajo presión reducida y el residuo fue triturado con Et_2O. El sólido fue filtrado y lavado con Et_2O dando 10-(dimetilamino)-4-

hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.094 g, 80% 2 pasos) como un sólido amarillo brillante.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 - 1.44 (m, 2 H) 1.49 (dd, *J*=13.6, 11.3 Hz, 1 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 1.97 - 2.07 (m, 1 H) 2.14 (t, *J*=12.3 Hz, 1 H) 2.73 - 2.85 (m, 2 H) 2.98 (s, 6 H) 6.65 - 6.71 (m, 2 H) 7.19 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 12.63 (br. s., 1 H) 13.87 (br. s., 1 H). LC-MS 327.3 $[M-H]^-$, 329.2 $[M+H]^+$, RT 1.34 min.

Ejemplo 6

9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 6)

Paso 1: 2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

El sujeto cetona 7 miembros se preparó análogamente en tres pasos de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía/literatura (*J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7351-7362). 3-clorobenzaldehido (5.62 g, 40.0 mmol) fue empleado en la reacción Wittig para dar el ácido deseado (7.3 g, 34.7 mmol, 87%) como un sólido blanco después de purificación por cromatografía (0-25% EtOAc en CH_2Cl_2).

A una solución del producto Wittig (5.18 g, 24.6 mmol) en EtOAc (100 mL) se añadió Pd/C (10% Tipo Degussa, 1.2 g, 1.13 mmol, 0.05 eq) a temperatura ambiente. La mezcla fue evacuada y después rellenada con H_2 por tres ciclos. Después de 1 h, la mezcla fue filtrada a través de Celita y lavada con EtOAc (3x40 mL). El filtrado se concentró para dar un producto bruto (5.2 g, 24.5 mmol) en rendimiento cuantitativo que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

El producto obtenido anteriormente (5.2 g, 24.5 mmol) fue empleado para dar la cetona deseada (2.82 g, 14.5 mmol, 59%) como un sólido después de purificación por cromatografía de columna (0-25% EtOAc en CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.77 - 1.86 (m, 2 H) 1.86 - 1.94 (m, 2 H) 2.70 - 2.77 (m, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 2 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.27 - 7.31 (m, 1 H) 7.69 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H). LC-MS 195.1/197.1 $[M+H]^+$, RT 1.33 min.

Paso 2: N-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina

A una solución agitada de la cetona (2.82 g, 14.5 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (2.28 mL, 15.2 mmol, 1.05 eq) y Et_3N (5.30 mL, 38.0 mmol, 2.6 eq) secuencialmente a 0 °C. Entonces una solución de $TiCl_4$ (1.0M en CH_2Cl_2, 9.4 mL, 9.4 mmol, 0.65 eq) se añadió a la mezcla por medio de bomba de jeringa por 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La reacción fue inactivada usando una solución saturada ac. $NaHCO_3$, y entonces fue extraída usando CH_2Cl_2 (5X30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y después concentradas para dar el producto crudo (4.75 g, ca. 13.8 mmol) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 344.2 $[M+H]^+$, RT 1.03 min.

Paso 3: metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato

A una suspensión del producto crudo obtenido anteriormente (4.75 g, ca. 13.8 mmol) en Ph_2O (20 mL) se añadió trimetil metanotricarboxilato (4.7 g, 24.7 mmol, 1.8 eq). Un aparato de destilación de recorrido corto se une al frasco que contenga la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue calentada a 230 °C por 10 min. El calor se retiró después de que cesó la destilación de metanol. La mezcla se dejo enfriar a temperatura ambiente, y entonces se purificó por cromatografía de columna (0-25% EtOAc en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título (3.57 g, 7.60 mmol, 52%, dos pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.46 (td, *J*=13.69, 6.90 Hz, 1 H) 1.83 - 1.96 (m, 1 H) 2.01 (dq, *J*=13.36, 6.71 Hz, 1 H) 2.15 (td, *J*=12.69, 7.88 Hz, 1 H) 2.40 (dd, *J*=13.20, 6.27 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=14.19, 5.20 Hz, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 5.03 (d, *J*=15.68 Hz, 1 H) 5.29 (d, *J*=15.68 Hz, 1 H) 6.26 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.30 - 6.37 (m, 1 H) 6.78 (d, *J*=8.43 Hz, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 13.74 (s, 1 H). LC-MS 468.3/470.3 $[M-H]^-$, 470.3 $[M+H]^+$, RT 1.57 min.

Paso 4: 9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico

Un frasco secado al horno se evacuó y se vuelve a cargar con argón. El producto obtenido anteriormente (282 mg, 0.60 mmol), 2-(2`-di-*tert*-butilfosfino)bifenilpaladio(II) acetato (14 mg, 0.030 mmol, 0.05 eq), y *t*-BuONa (288 mg, 3.0 mmol, 5.0 eq) fueron pesados y luego transferidos al frasco. El frasco fue evacuado de nuevo y vuelto a cargar con Argón. A la mezcla sólida se añadió tolueno (3.0 mL) y 3-dimetilaminoPirrolidina (0.15 mL, 1.2 mmol, 2.0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a 90 °C por 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de 1N HCl y después neutralizada por saturado ac. $NaHCO_3$ a pH = 7. La mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (5X20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, a continuación, el residuo se purificó por Prep-HPLC (40-90% MeCN/H_2O) para dar el aducto deseado.

A una suspensión del intermedio obtenido anteriormente en CH_2Cl_2 (1.5 mL) se añadió TFA (1.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 3 h. La reacción fue monitoreada por LC-MS. Después de finalizar, el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (1.5 mL), después se añadió HCl (2.0 mL, 2.0M en éter). La mezcla fue filtrada para dar la sal de producto deseada HCl (78.0 mg, 0.19 mmol, 31%, 2 pasos) como un sólido marrón claro.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.13 - 2.23 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 1 H) 2.41 (br. s., 2 H) 2.58 - 2.66 (m, 3 H) 2.96 - 3.04 (m, 6 H) 3.42 - 3.50 (m, 1 H) 3.63 (dd, *J*=10.52, 6.27 Hz, 1 H) 3.71 (td, *J*=9.22, 3.78 Hz, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.71 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 382.1 $[M-H]^-$, 384.1 $[M+H]^+$, RT 0.96 min.

108

Ejemplo 7

4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 7)

Se siguió el procedimiento general para unión Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4.

Pirrolidina (0.10 mL, 1.2 mmol) fue empleada en la reacción de unión para dar el aducto deseado (205 mg, 0.42 mmol, 70%) después de purificación por cromatografía de columna (0-50% EtOAc en CH_2Cl_2). LC-MS 489.2 $[M-H]^-$, 491.1 $[M+H]^+$, RT 1.69 min.

El intermedio obtenido anteriormente (205 mg, 0.42 mmol) fue empleado en la reacción para dar el producto deseado (67 mg, 0.20 mmol) en 47% después de filtración simple.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.97 (t, J=6.46 Hz, 4 H) 2.02 - 2.17 (m, 2 H) 2.28 (br. s., 2 H) 2.49 - 2.55 (m, 2 H) 3.31 (br. s., 4 H) 3.27 - 3.35 (m, 4 H) 6.45 - 6.63 (m, 2 H) 7.34 (d, J=9.14 Hz, 1 H) 12.64 (br. s., 1 H) 13.77 (s, 1 H) 16.35 (br. s., 1 H). LC-MS 339.1 $[M-H]^-$, 341.1 $[M+H]^+$, RT 1.43 min.

Ejemplo 8

4-hidroxi-9-(3-(metilamino)pirrolidina-1-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 8)

Se siguió el procedimiento general para unión Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4.

Tert-butil metil(pirrolidina-3-il)carbamato (240 mg, 1.2 mmol) fue empleada en la reacción de unión para dar el aducto deseado (250 mg, 0.40 mmol, 67%) después de purificación por cromatografía de columna (0-10% MeOH en CH_2Cl_2).

El intermedio obtenido anteriormente (250 mg, 0.40 mmol) fue desprotegido para dar el producto (150 mg, 0.37 mmol, 92%) después de filtración como una sal HCl.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.18 (quin, J=7.05 Hz, 2 H) 2.25 - 2.34 (m, 1 H) 2.40 (br. s., 2 H) 2.50 - 2.59 (m, 1 H) 2.62 (t, J=7.05 Hz, 2 H) 2.82 (s, 3 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 2 H) 3.74 (dd, J=11.23, 6.42 Hz, 1 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 6.68 (d, J=2.36 Hz, 1 H) 6.71 (dd, J=8.55, 2.48 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 368.1 $[M-H]^-$, 370.1 $[M+H]^+$, RT 0.96 min.

Ejemplo 9

9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico trifluoroacetato (Cpd 9)

Se siguió el procedimiento general para unión Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4.

N,N-dibencil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-amina (334 mg, 1.2 mmol) fue empleada en la reacción de unión para dar el aducto deseado (280 mg, 0.40 mmol, 67%) después de purificación por cromatografía de columna (0-20% EtOAc en CH_2Cl_2). LC-MS 696.5 $[M-H]^-$, 698.5 $[M+H]^+$, RT 2.05 min.

A una solución del intermedio obtenido anteriormente (280 mg, 0.40 mmol) en MeOH (3 mL) y CH_2Cl_2 (3 mL) se añadió $Pd(OH)_2$ (20% en carbono activado, 50 mg). El frasco fue evacuado y llenado de nuevo con H_2 en tres ciclos. Después de finalizar, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celita. El filtrado se concentró para dar un producto bruto que fue purificado por Prep-HPLC (20-75% MeCN en H_2O) para dar el producto deseado (96 mg, 0.15 mmol, 38%) después de filtración. LC-MS 516.5 $[M-H]^-$, 518.4 $[M+H]^+$, RT 1.02 min.

El intermedio obtenido anteriormente (96 mg, 0.15 mmol) fue usado en el paso de desprotección final para dar el producto análogo como una sal de trifluoroacetato (31 mg, 0.064 mmol, 43%) después de purificación usando Prep-HPLC (20-75% MeCN en H_2O). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.12 - 2.22 (m, 4 H) 2.39 (br. s., 2 H) 2.51 (t, *J*=2.17 Hz, 1 H) 2.59 (t, *J*=7.05 Hz, 2 H) 3.42 (d, *J*=9.46 Hz, 2 H) 3.77 (d, *J*=9.77 Hz, 2 H) 6.61 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 6.64 (dd, *J*=8.55, 2.48 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H). LC-MS 366.3 $[M-H]^-$, 368.3 $[M+H]^+$, RT 0.86 min.

Ejemplo 10

9-((cis,cis)-6-(bencil(metil)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 10)

Se siguió el procedimiento general para unión Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4.

N-Bencil-*N*-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-amina (243 mg, 1.2 mmol) fue empleada en la reacción de unión para dar 9-((cis,cis)-6-(bencil(metil)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (140 mg, 0.23 mmol, 38%) después de purificación por cromatografía de columna flash (0-50% EtOAc en CH_2Cl_2). LC-MS 620.6 $[M-H]^-$, 622.5 $[M+H]^+$, RT 1.48 min.

9-((cis,cis)-6-(bencil(metil)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (140 mg, 0.23 mmol) fue empleado en el paso de desprotección TFA para dar el producto deseado como una sal de clorhidrato (101 mg, 0.20 mmol, 86%) después del intercambio de sal.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (br. s., 1 H) 1.99 - 2.14 (m, 2 H) 2.25 (br. s., 2 H) 2.31 - 2.40 (m, 1 H) 2.48 - 2.54 (m, 2 H) 2.65 - 2.72 (m, 1 H) 2.87 (br. s., 3 H) 3.15 - 3.21 (m, 1 H) 3.27 - 3.34 (m, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 3.65 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 4.35 - 4.42 (m, 1 H) 4.44 - 4.52 (m, 1 H) 6.44 - 6.58 (m, 2 H) 7.34 (d, *J*=9.14 Hz, 1 H) 7.50 (br. s., 3 H) 7.58 (br. s., 2 H) 10.41 (br. s., 1 H) 12.71 (s, 1 H) 13.77 (s, 1 H) 16.33 (br. s., 1 H). LC-MS 470.5 $[M-H]^-$, 472.4 $[M+H]^+$, RT 1.00 min.

Ejemplo 11

4-hidroxi-9-((cis,cis)-6-(metilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 11)

El procedimiento general para hidrogenación (Ejemplo 9) fue seguido, usando 9-((cis,cis)-6-(bencil(metil)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (101 mg, 0.20 mmol) en la reacción para proporcionar el análogo deseado como la sal de clorhidrato (45 mg, 0.11 mmol, 55%) después del intercambio de sal.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.17 (t, J=6.94 Hz, 2 H) 2.27 (br. s., 2 H) 2.39 (br. s., 2 H) 2.59 (t, J=7.09 Hz, 2 H) 2.67 (br. s., 1 H) 2.84 (s, 3 H) 3.40 - 3.45 (m, 2 H) 3.80 (d, J=9.77 Hz, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 6.65 (d, J=8.51 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 380.3 $[M-H]^-$, 382.3 $[M+H]^+$, RT 0.83 min.

Ejemplo 12

9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 12)

Paso 1: 4-metildihidrofurano-2(3H)-ona

A una solución de 4-metilfurano-2(5H)-ona (5.0 g, 50.1 mmol) en EtOAc (100 mL) se añadió Pd/C (wt.10% Tipo Degussa, 3.0 g, 2.8 mmol, 0.056 eq) a temperatura ambiente. El frasco de reacción fue evacuado y llenado de nuevo con H_2 en tres ciclos. Después de 12 h, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celita para remover sólidos, entonces el filtrado se concentró para dar un producto bruto (5.0 g, 49.9 mmol) en rendimiento cuantitativo que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.14 - 1.19 (m, 3 H) 2.10 - 2.20 (m, 1 H) 2.60 - 2.72 (m, 2 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 4.37 - 4.46 (m, 1 H).

Paso 2: 4-bromo-3-ácido metilbutanoico

A una solución del anterior 4-metildihidrofurano-2(3H)-ona (5.0 g, 49.9 mmol) en AcOH (50 mL) se añadió HBr (33% en HOAc, 15.0 mL, 86.9 mmol, 1.7 eq) a temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a 90 °C y agitada a 90 °C por 4 h. La mezcla de reacción fue vertida en hielo y extraída con CH_2Cl_2 (4X40 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron entonces secadas sobre Na_2SO_4, para dar un producto crudo (8.6 g, ca. 47.5 mmol, 95%) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 1.08 - 1.16 (m, 3 H) 2.27 - 2.41 (m, 2 H) 2.56 - 2.70 (m, 1 H) 3.39 - 3.46 (m, 1 H) 3.46 - 3.54 (m, 1 H).

Paso 3: (3-carboxi-2-metilpropil)trifenilfosfonio bromuro

A una solución del ácido anterior (8.6 g, 47.5 mmol) en tolueno (50 mL) se añadió PPh_3 (50 g, 191 mmol, 4.0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a reflujo, entonces fue agitada por 48 h. La mezcla fue enfriada, después filtrada para dar un producto

crudo (14.1 g, 31.8 mmol, 67%). La sal de Wittig resultante fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.84 (d, *J*=6.07 Hz, 3 H) 2.15 - 2.32 (m, 3 H) 3.52 - 3.73 (m, 2 H) 7.73 - 7.82 (m, 6 H) 7.82 - 7.96 (m, 9 H).

Paso 4: 5-(3-clorofenil)-3-ácido metilpentanoico

A una suspensión de (3-carboxi-2-metilpropil)trifenilfosfonio bromuro (14.1 g, 31.8 mmol) en DMSO (40 mL) se añadió *t*-BuOK (7.9 g, 70.4 mmol, 2.2 eq) a 0 °C. La mezcla roja resultante fue agitada por 30 min, entonces una solución de 3-clorobenzaldehido (3.6 mL, 31.6 mmol, 1.0 eq) se añadió a 0 °C. Después de hacerla reaccionar durante la noche, la mezcla fue vertida en hielo (100 g) entonces fue extraída con CH_2Cl_2 (3X25 mL). La fase acuosa fue acidificada con 6N HCl a pH=1, entonces fue extraída con CH_2Cl_2 (5X30 mL). La capas acuosas fueron concentradas, entonces el producto crudo resultante fue purificado por cromatografía de columna ultrarrápida (0-25% EtOAc en CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (3.25 g, 14.5 mmol, 45%) como un *E/Z* mezcla de isómero. LC-MS 223.6/225.5 $[M-H]^-$, RT 1.23 min

A una solución del producto Wittig anterior (3.25 g, 14.5 mmol) en EtOAc (30 mL) se añadió Pd/C (10% Tipo Degussa, 1.2 g, 1.13 mmol, 0.08 eq) a temperatura ambiente. La mezcla fue evacuada, después rellenada con H_2 por tres ciclos. Después de 1 h, la mezcla fue filtrada a través de Celita y lavada con EtOAc (3X40 mL). El filtrado se concentró para dar un producto bruto (3.1 g, 13.7 mmol, 94%) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.06 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.48 - 1.60 (m, 1 H) 1.66 - 1.75 (m, 1 H) 1.97 - 2.07 (m, 1 H) 2.20 - 2.29 (m, 1 H) 2.37 - 2.44 (m, 1 H) 2.55 - 2.62 (m, 1 H) 2.63 - 2.71 (m, 1 H) 7.07 (dt, *J*=7.25, 1.50 Hz, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 3 H). LC-MS 225.5/227.5 $[M-H]^-$, RT 1.28 min.

Paso 5: 2-cloro-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

5-(3-clorofenil)-3-ácido metilpentanoico (3.1 g, 13.7 mmol) y PPA (30 g) fueron mezclados en un frasco entonces calentados a 130 °C y agitados por 1 h. La mezcla fue vertida cuidadosamente sobre hielo (100 g) entonces fue extraída con CH_2Cl_2 (3X40 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-25% EtOAc en hexanos) para dar la cetona deseada (1.89 g, 9.1 mmol, 66%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.07 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.48 - 1.55 (m, 1 H) 1.96 - 2.15 (m, 2 H) 2.59 (dd, *J*=14.82, 9.30 Hz, 1 H) 2.78 (dd, *J*=14.74, 4.02 Hz, 1 H) 2.86 (ddd, *J*=15.00, 6.31, 3.47 Hz, 1 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H). LC-MS 209.5/211.5 $[M+H]^+$, RT 1.41 min

Paso 6: N-(2-cloro-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina

A una solución agitada de 2-cloro-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1.89 g, 9.1 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (1.43 mL, 9.5 mmol, 1.05 eq) y Et_3N (3.30 mL, 23.7 mmol, 2.6 eq) secuencialmente a 0 °C. Entonces una solución de $TiCl_4$ (1.0M en CH_2Cl_2, 6.0 mL, 6.0 mmol, 0.66 eq) se añadió a la mezcla por medio de bomba de jeringa por 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de $NaHCO_3$ ac., entonces el solvato fue extraído con CH_2Cl_2 (5X30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 entonces concentradas para dar un producto crudo (2.68 g, ca. 7.5 mmol) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 358.7 $[M+H]^+$, RT 1.03 min.

Paso 7: metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato

A una suspensión del producto crudo obtenido anteriormente (2.68 g, ca. 7.5 mmol) en Ph_2O (15 mL) se añadió trimetil metanotricarboxilato (3.23 g, 17.0 mmol, 2.3 eq). Un aparato de destilación de recorrido corto se une al frasco que contenga la mezcla de reacción. La reacción fue calentada a 230 °C por 10 min. El calor se retiró después de que cesó la destilación de metanol. La mezcla se dejo enfriar a temperatura ambiente, y entonces se purificó por cromatografía de columna (0-25% EtOAc en CH_2Cl_2) para dar el producto (2.40 g, 4.96 mmol, 55%, dos pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.38 (d, *J*=7.09 Hz, 3 H) 1.62 - 1.75 (m, 1 H) 1.75 - 2.15 (m, 1 H) 2.18 - 2.27 (m, 1 H) 2.27 - 2.39 (m, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.02 (m, 3 H) 4.96 - 5.02 (m, 1 H) 5.39 (d, *J*=15.45 Hz, 1 H) 6.20 - 6.28 (m, 1 H) 6.28 - 6.38 (m, 1 H) 6.77 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.06 - 7.13 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 13.96 (br. s., 1 H). LC-MS 482.9/484.9 $[M-H]^-$, 484.8 $[M+H]^+$, RT 1.60 min.

Paso 8: 9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico

Un frasco secado al horno fue evacuado, después rellenado con argón. Al frasco se añadió metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (242 mg, 0.50 mmol), 2-(2`-di-*tert*-butilfosfino)bifenilpaladio(II) acetato (10 mg, 0.022 mmol, 0.04 eq), y *t*-BuONa (240 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq). El frasco fue evacuado nuevamente, después rellenado con argón. A la mezcla sólida se añadió tolueno (3.0 mL) y 3-dimetilaminoPirrolidina (0.13 mL, 1.0 mmol, 2.0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a 90 °C por 2 h. La reacción fue inactivada con 1N HCl, entonces neutralizada con $NaHCO_3$ ac. a pH = 7. La mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (5X20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida (0-5%

113

MeOH en CH_2Cl_2) para dar el aducto deseado. LC-MS 547.1 $[M-H]^-$, 549.1 $[M+H]^+$, RT 1.09 min.

A una suspensión del intermedio obtenido anteriormente en CH_2Cl_2 (1.5 mL) se añadió TFA (1.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 3 h. La reacción fue monitoreada por LC-MS. Después de finalizar, el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (1.5 mL), entonces HCl (2.0 mL, 2.0M en éter) se añadió. La mezcla fue filtrada para dar la sal de producto deseada (99.0 mg, 0.23 mmol, 46%, dos pasos) como una sal HCI de color amarillo pálido.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.75 (br. s., 3 H) 1.85 - 2.03 (m, 2 H) 2.31 (dq, *J*=12.98, 8.34 Hz, 1 H) 2.48 (br. s., 1 H) 2.57 - 2.71 (m, 3 H) 3.01 (d, *J*=4.97 Hz, 6 H) 3.43 - 3.52 (m, 1 H) 3.58 - 3.67 (m, 1 H) 3.67 - 3.76 (m, 1 H) 3.85 (dd, *J*=10.60, 7.61 Hz, 1 H) 4.09 (quin, *J*=7.21 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.71 (dd, *J*=8.47, 2.33 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.43 Hz, 1 H). LC-MS 396.2 $[M-H]^-$, 398.2 $[M+H]^+$, RT 0.84 min.

Ejemplo 13

9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 13)

Fue empleado el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del ejemplo 12, paso 8.

N,N-dibencil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-amina (278 mg, 1.0 mmol) fue empleada en la reacción de unión para dar el aducto deseado (200 mg, 0.28 mmol, 56%) después de purificación por cromatografía de columna (0-20% EtOAc en CH_2Cl_2).

A una solución del intermedio obtenido anteriormente (200 mg, 0.28 mmol) en MeOH (3 mL) y CH_2Cl_2 (3 mL) se añadió $Pd(OH)_2$ (20 p% en carbono, 50 mg). El frasco fue evacuado, entonces rellenado con H_2 en tres ciclos. Después de finalizar, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celita. El filtrado se concentró para dar un producto bruto que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

A una suspensión del intermedio anterior en CH_2Cl_2 (1.5 mL) se añadió TFA (1.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 3 h. La reacción fue monitoreada por LC-MS. Después de finalizar, el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (1.5 mL), entonces se añadió HCl (2.0 mL, 2.0M en éter). La mezcla fue filtrada para dar la sal de producto deseada (85.0 mg, 0.20 mmol, 73%, dos pasos) como una sal HCI de color amarillo pálido.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.74 (br. s., 3 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.47 (br. s., 1 H) 2.50 (t, *J*=2.21 Hz, 1 H) 2.54 - 2.70 (m, 3 H) 3.39 - 3.43 (m, 2 H) 3.77 (dd, *J*=9.77, 2.21 Hz, 2 H) 6.59 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H) 6.63 (dd, *J*=8.51, 2.52 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 380.2 $[M-H]^-$, 382.2 $[M+H]^+$, RT 0.83 min.

114

Ejemplo 14

9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4,7-dihidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-sal de ácido carboxílico trifluoroacetato (Cpd 14)

Paso 1: 1-(2-bromo-5-clorofenil)but-3-en-1-ol

A una solución de 2-bromo-5-clorobenzaldehido (4.39 g, 20.0 mmol) en THF (30 mL) se añadió bromuro de alilmagnesio (1.0M/éter, 24.0 mL, 24.0 mmol, 1.2 eq) a 0 °C. La reacción fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada por 1 h. Después del consumo completo del material de inicio, la reacción fue inactivada con NH_4Cl saturada ac., entonces fue extraída con éter (3X30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 entonces para dar un producto crudo (5.30 g, ca. 20 mmol) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 2.65 (dddt, *J*=12.85, 6.38, 3.63, 1.18, 1.18 Hz, 1 H) 5.05 (dd, *J*=8.51, 3.47 Hz, 1 H) 5.19 - 5.27 (m, 2 H) 5.82 - 5.95 (m, 1 H) 7.13 (dd, *J*=8.51, 2.52 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H).

Paso 2: 2-(1-(benciloxi)but-3-enil)-1-bromo-4-clorobenceno

A una solución agitada de 1-(2-bromo-5-clorofenil)but-3-en-1-ol (2.65 g, ca. 10.0 mmol) en solvente mezclado de THF (30 mL) y DMF (7.5 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 624 mg, 15.6 mmol, 1.6 eq) a 0 °C. La mezcla fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada por 0.5 h, entonces enfriada a 0 °C y se añadió BnBr (1.43 mL, 12.0 mmol, 1.2 eq). La mezcla de reacción fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La reacción fue inactivada por solución $NaHCO_3$ ac., entonces fue extraída con éter (3X30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 entonces para dar un producto crudo que fue purificado por cromatografía de columna ultrarrápida (50% CH_2Cl_2 en hexanos) para dar el producto puro (3.41 g, 9.7 mmol).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.42 - 2.52 (m, 2 H) 4.32 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.49 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.80 (dd, *J*=7.25, 5.04 Hz, 1 H) 5.04 - 5.12 (m, 2 H) 5.87 (ddt, *J*=17.10, 10.32, 6.94, 6.94 Hz, 1 H) 7.14 (dd, *J*=8.51, 2.52 Hz, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.54 (d, *J*=2.84 Hz, 1 H).

Paso 3: 1-(2-(1-(benciloxi)but-3-enil)-4-clorofenil)prop-2-en-1-ol

A una solución del anterior 2-(1-(benciloxi)but-3-enil)-1-bromo-4-clorobenceno (3.41 g, 9.7 mmol) en THF (25 mL) se añadió *n*-BuLi (2.5M/hexanos, 4.7 mL, 11.8 mmol, 1.2 eq) por goteo a -78 °C. La mezcla fue agitada por 20 min a -78 °C, entonces se añadió acroleína (1.0 mL, 15.0 mmol, 1.5 eq). Después de 1 h a -78 °C, la reacción fue inactivada por solución NH_4Cl ac., entonces fue extraída con éter (3X30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 para dar un producto crudo que fue purificado por cromatografía de columna ultrarrápida (0-15% EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (2.2 g, 6.7 mmol, 67%, 2 pasos).

115

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.33 - 2.52 (m, 1 H) 2.53 - 2.68 (m, 1 H) 4.28 (t, *J*=11.51 Hz, 1 H) 4.48 (dd, *J*=11.82, 8.35 Hz, 1 H) 4.70 - 4.82 (m, 1 H) 5.03 - 5.12 (m, 2 H) 5.18 - 5.25 (m, 1 H) 5.30 (dq, *J*=17.26, 1.18 Hz, 1 H) 5.37 - 5.44 (m, 1 H) 5.79 - 5.91 (m, 1 H) 5.95 - 6.05 (m, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 6 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 7.51 - 7.55 (m, 1 H).

Paso 4: 1-(2-(1-(benciloxi)but-3-enil)-4-clorofenil)prop-2-en-1-ona

A una solución del anterior 1-(2-(1-(benciloxi)but-3-enil)-4-clorofenil)prop-2-en-1-ol (4.8 g, 14.6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se añadió MnO_2 en cuatro porciones (4x6.3 g, 289.6 mmol, 20.0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada por 2 h, después filtrada a través de Celita para eliminar los sólidos. El filtrado fue concentrado, y entonces se purificó por cromatografía de columna (50% CH_2Cl_2 en hexanos) para dar la cetona deseada (2.0 g, 6.1 mmol, 42%)

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.46 - 2.54 (m, 2 H) 4.31 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.43 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.83 (dd, *J*=6.94, 5.67 Hz, 1 H) 5.02 - 5.08 (m, 2 H) 5.86 (ddt, *J*=17.18, 10.25, 6.94, 6.94 Hz, 1 H) 6.02 - 6.05 (m, 1 H) 6.12 - 6.17 (m, 1 H) 6.70 - 6.81 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 6 H) 7.43 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H).

Paso 5:9-(benciloxi)-2-cloro-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

A una solución del anterior 1-(2-(1-(benciloxi)but-3-enil)-4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (1.9 g, 5.8 mmol) en tolueno (100 mL) se añadió Catalizador Grubbs' II (148 mg, 0.17 mmol, 3mol%) a temperatura ambiente. La mezcla fue calentada a 60 °C y agitada por 1.5 h. Después del consumo completo del material inicial, El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía de columna ultrarrápida (0-10% EtOAc en hexanos) para dar el producto (1.6 g, 5.4 mmol, 92%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.78 - 2.86 (m, 1 H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 4.35 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.49 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 4.64 (dd, *J*=7.41, 2.36 Hz, 1 H) 6.30 (dt, *J*=10.25, 1.89 Hz, 1 H) 6.52 (dt, *J*=10.25, 4.89 Hz, 1 H) 7.24 - 7.44 (m, 7 H) 7.71 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H).

Paso 6: 2-cloro-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

A una solución de 9-(benciloxi)-2-cloro-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1.85 g, 6.2 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió Pd/C (10wt% Tipo Degussa, 500 mg). El frasco fue evacuado entonces rellenado con H_2 en tres ciclos. Después de finalizar, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celita. El filtrado se concentró para dar un producto bruto que fue purificado por cromatografía de columna ultrarrápida (0-20% EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (1.18 g, 5.6 mmol, 90%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.72 - 1.90 (m, 2 H) 1.96 (dq, *J*=13.56, 6.73 Hz, 1 H) 2.15 - 2.27 (m, 1 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.85 - 2.95 (m, 1 H) 5.04 (br. s., 1 H) 7.35 (dd, *J*=8.04, 2.05 Hz, 1 H) 7.44 - 7.54 (m, 1 H) 7.58 (d, *J*=6.62 Hz, 1 H). LC-MS 211.1 $[M+H]^+$, RT 1.00 min.

Paso 7: 9-(tert-butildimetilsililoxi)-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

A una solución de 2-cloro-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1.18 g, 5.6 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió imidazole (760 mg, 11.2 mmol, 2.0 eq) seguido

116

por TBS-Cl (1.7 g, 11.3 mmol, 2.0 eq) a 0 °C. La mezcla fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La reacción fue inactivada por solución $NaHCO_3$ ac., entonces fue extraída con CH_2Cl_2 (4X30 mL). El solvente fue removido y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (50% CH_2Cl_2 en hexanos) para dar la cetona deseada (1.64 g, 5.0 mmol, 90%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.13 (s, 3 H) 0.05 (s, 3 H) 0.87 (s, 9 H) 1.71 - 1.84 (m, 2 H) 1.93 (td, *J*=13.64, 6.15 Hz, 1 H) 2.04 - 2.14 (m, 1 H) 2.57 (ddd, *J*=18.29, 8.04, 3.63 Hz, 1 H) 2.95 (ddd, *J*=18.36, 8.59, 3.63 Hz, 1 H) 4.92 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H) 7.33 (dd, *J*=8.04, 2.05 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H).

Paso 8:N-(9-(tert-butildimetilsililoxi)-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina

A una solución agitada de 9-(tert-butildimetilsililoxi)-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (1.64 g, 5.0 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0.76 mL, 5.1 mmol, 1.01 eq) seguido por Et_3N (1.8 mL, 12.9 mmol, 2.6 eq) a 0 °C. Entonces una solución de $TiCl_4$ (1.0M/CH_2Cl_2, 3.3 mL, 3.3 mmol, 0.66 eq) se añadió a la mezcla de reacción mediante una bomba de jeringa por 30 min a 0 °C. La reacción fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La reacción fue inactivada por solución $NaHCO_3$ ac., entonces fue extraída con CH_2Cl_2 (5X30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 entonces para dar un producto crudo que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 474.3/476.3 $[M+H]^+$, RT 1.28 min.

Paso 9: metil 7-((tert-butildimetilsilil)oxi)-9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato

A una suspensión del intermedio obtenido anteriormente en Ph_2O (10 mL) se añadió trimetil metanotricarboxilato (1.6 g, 8.4 mmol, 1.7 eq) a temperatura ambiente. Un aparato de destilación de recorrido corto se une al frasco y la mezcla de reacción fue calentada a 230 °C por 10 min. El calor se retiró después de que cesó la destilación de metanol. La mezcla se dejo enfriar a temperatura ambiente y entonces se purificó por cromatografía de columna (0-25% EtOAc en CH_2Cl_2) para dar el producto (1.13 g, 1.9 mmol, 37%, dos pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.13 (s, 3 H) -0.03 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.51 (td, *J*=13.87, 7.25 Hz, 1 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 2.36 (tdd, *J*=13.28, 13.28, 7.49, 6.31 Hz, 1 H) 2.94 (dd, *J*=14.50, 5.36 Hz, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.31 - 4.40 (m, 1 H) 5.10 (d, *J*=16.08 Hz, 1 H) 5.25 (d, *J*=16.08 Hz, 1 H) 6.28 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 6.34 (dd, *J*=8.51, 2.21 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.25 (dd, *J*=8.20, 2.21 Hz, 3 H) 7.64 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 13.78 (s, 1 H). LC-MS 598.5/600.4 $[M-H]^-$, 600.4 $[M+H]^+$, RT 1.95 min.

117

Paso 10: **9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4,7-dihidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-sal de ácido carboxílico trifluoroacetato**

Un frasco secado al horno se evacuó y se vuelve a cargar con argón. Al frasco se añadió metil 7-((tert-butildimetilsililo)oxi)-9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (300 mg, 0.50 mmol), *N,N*-dibencil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-amina (278 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq), 2-(2`-di-*tert*-butilfosfino)bifenilpaladio(II) acetato (10 mg, 0.022 mmol, 0.04 eq), y *t*-BuONa (240 mg, 2.5 mmol, 5.0 eq). El frasco fue evacuado nuevamente después rellenado con argón. A la mezcla sólida se añadió tolueno (3 mL) y la mezcla resultante fue calentada a 90 °C por 2 h. La reacción fue inactivada por 1N HCl y después neutralizada por saturado ac. $NaHCO_3$ a pH = 7. La mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (5X20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía de columna ultrarrápida (0-20% EtOAc en CH_2Cl_2).

A una solución del intermedio obtenido anteriormente en MeOH (3 mL) y CH_2Cl_2 (3 mL) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (20wt%, 50 mg). El frasco fue evacuado y llenado de nuevo con H_2 en tres ciclos. Después del consumo del material inicial, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celita. El filtrado se concentró para dar un producto bruto que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 646.5 $[M-H]^-$, 648.4 $[M+H]^+$, RT 1.23 min.

A una suspensión del anterior producto de hidrogenación en CH_2Cl_2 (1.5 mL) se añadió TFA (1.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue monitoreada por LC-MS. Después de finalizar, el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (1.5 mL), entonces TFA (2.0 mL) se añadió. La mezcla fue filtrada y después lavada con CH_2Cl_2 y éter para dar el producto sal de trifluoroacetato (77 mg, 0.15 mmol, 31%, 3 pasos) como un sólido marrón claro.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.87 - 2.04 (m, 2 H) 2.19 (br. s., 2 H) 2.52 (s, 1 H) 2.54 - 2.63 (m, 1 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 3.43 - 3.48 (m, 2 H) 3.78 - 3.83 (m, 2 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 6.67 (dd, *J*=8.67, 2.36 Hz, 1 H) 6.97 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H). LC-MS 382.1 $[M-H]^-$, 384.2 $[M+H]^+$, RT 0.66 min.

Ejemplo 15

9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4,7-dihidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 15)

Fue empleado el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del ejemplo 12, paso 10.

N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (0.15 mL, 1.0 mmol) fue empleada en la reacción de unión para dar el aducto deseado (270 mg, 0.41 mmol, 81%) después de purificación por

118

cromatografía de columna (0-5% MeOH en CH_2Cl_2). LC-MS 662.2 $[M-H]^-$, 664.2 $[M+H]^+$, RT 1.29 min

A una suspensión del intermedio obtenido anteriormente en CH_2Cl_2 (1.5 mL) se añadió TFA (1.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 20 h. La reacción fue monitoreada por LC-MS. Después de finalizar, El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 (1.5 mL), entonces HCl (2.0 mL, 2.0M en éter) se añadió. La mezcla fue filtrada y después lavada con CH_2Cl_2 y éter para dar el producto deseado (52 mg, 0.12 mmol, 29%) como un sólido de sal de HCl de color blanquecino.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.88 - 2.03 (m, 2 H) 2.29 - 2.39 (m, 1 H) 2.53 - 2.70 (m, 2 H) 2.84 - 2.92 (m, 1 H) 3.01 (br. s., 6 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H) 3.67 (br. s., 1 H) 3.75 (br. s., 1 H) 3.88 (br. s., 1 H) 4.12 (br. s., 1 H) 4.64 (t, *J*=8.20 Hz, 1 H) 6.74 (br. s., 1 H) 7.03 (br. s., 1 H) 7.42 (d, *J*=6.62 Hz, 1 H). LC-MS 398.1 $[M-H]^-$, 400.1 $[M+H]^+$, RT 0.68 min.

Ejemplo 16

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 16)

Paso 1: 4-amino-2-cloro-5-((trimetilsilil)etinilo)benzonitrilo

A una suspensión de 4-amino-2-cloro-5-iodobenzonitrilo (30.30 g, 109 mmol) en CH_3CN (160 mL) se añadió etiniltrimetilsilano (18.6 mL, 131 mmol) y NEt_3 (30.5 mL, 219 mmol). La mezcla fue desgasificada con argón, entonces $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.420 g, 1.1 mmol, 1 mol%) y CuI (0.45 g, 2.4 mmol, 2 mol%) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C por 1.5 h hasta que el material de inicio se consumió completamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, el CH_3CN fue removido bajo presión reducida. Agua (400 mL) se añadió al residuo y el precipitado fue filtrado, lavado con H_2O (2x200 mL) y secado en un flujo N_2. Un producto crudo fue obtenido como un sólido castaño y usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 0.25 (s, 9 H) 6.14 (br. s., 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H). LC-MS 247.1/249.1 $[M-H]^-$, RT 1.41 min.

Paso 2: 6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo

A una mezcla de 4-amino-2-cloro-5-((trimetilsilil)etinilo)benzonitrilo (*ca* 109 mmol) crudo en DMF (270 mL) desgasificada con argón se añadió t-BuOK (29.5 g, 263 mmol). La mezcla fue calentada a 70 °C por 1 h bajo argón, entonces enfriada a 0 °C y MeI (20.5 mL, 329 mmol) se añadió por goteo. Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min la mezcla fue vertida cuidadosamente en hielo (~500 mL) en la presencia de HCl (conc, 20 mL). El precipitado fue filtrado y lavado con H_2O (2x300 mL) y secado en un flujo N_2. El sólido fue purificado por cromatografía de columna usando DCM/hexanos (gradiente 20-50%), dando el producto 6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (18.56 g, 89%).

119

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.81 (s, 3 H) 6.55 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H). LC-MS 191.1 $[M+H]^+$, RT 1.17 min.

Paso 3: 6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido

A una solución de 6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (11.88 g, 62.32 mmol) en DCM (250 mL) a -78 °C se añadió DIBAL-H (1M en DCM, 75.0 mL, 75.0 mmol) por goteo por ~15 min. La mezcla de reacción fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente dejada calentar a -20 °C por ~2 h. Después de que LC/MS indicó el completo consumo del material inicial, la mezcla fue enfriada a -40 °C y la reacción fue inactivada por adición de la sal de Rochelle (acuosa saturada, 80 mL). La emulsión resultante fue dejada calentar a temperatura ambiente y fue vigorosamente agitada por ~1 h. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM (100 mL). Los orgánicos combinados fueron agitados con 3M HCl (100 mL) por 30 min para lograr la hidrólisis del intermedio. La fase orgánica se lavó posteriormente con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 100 mL) y NaCl (acuosa saturada, 100 mL) y entonces fue secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar 6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido como un sólido (10.25 g, 85%) el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.72 (s, 3 H) 6.53 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.04 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 10.44 (s, 1 H). LC-MS 194.1/196.0 $[M+H]^+$, RT 1.16 min.

Paso 4: 1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehido

6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido (8.10 g, 41.83 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (8.40 g, 62.71 mmol), $Pd(OAc)_2$ (280 mg, 1.25 mmol, 3 mol%), ligando S-Phos (1.05 g, 2.56 mmol, 6 mol%) y K_2CO_3 (17.40 g, 125.90 mmol) fueron mezclados conjuntamente en un frasco de fondo redondo de 500 mL. El frasco fue colocado bajo vacío y rellenado con Argón, entonces fue añadido dioxano (165 mL) y H_2O (28 mL). La mezcla fue calentada a 85-90 °C por 6 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente. Agua (150 mL) se añadió a la mezcla y un producto fue extraído con DCM (4x150 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 150 mL) y secados sobre Na_2SO_4. Después de la concentración del solvente, el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 5-15% gradiente), dando el producto como un sólido blanco (6.02 g, 78%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.86 (s, 3 H) 5.42 (dd, *J*=10.4, 1.4 Hz, 1 H) 5.69 (dd, *J*=17.3, 1.4 Hz, 1 H) 6.62 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.76 (dd, *J*=17.3, 10.4 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 10.25 (s, 1 H). LC-MS 186.1 $[M+H]^+$, RT 1.14 min.

120

Paso 5: 1-(1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)pent-4-en-1-ol

A una solución de 1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehido (6.02 g, 32.50 mmol) en THF (65 mL) a -78 °C se añadió 3-butenilmagnesio bromuro (0.5M en THF, 80.0 mL, 40.0 mmol) por goteo por ~10 min. La reacción fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente dejada calentar a -10 °C. La reacción fue inactivada por adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 100 mL). El producto fue extraído con EtOAc (4x150 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 100 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un aceite amarillo pálido (7.80 g, cant) el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 1.75 - 1.85 (m, 2 H) 2.11 - 2.29 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.01 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H) 4.91 (ddt, *J*=10.2, 1.8, 1.2, 1.2 Hz, 1 H) 5.00 (dq, *J*=17.0, 1.8 Hz, 1 H) 5.06 (dt, *J*=7.4, 4.7 Hz, 1 H) 5.19 (dd, *J*=10.9, 1.9 Hz, 1 H) 5.66 (dd, *J*=17.3, 1.9 Hz, 1 H) 5.87 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.7, 6.7 Hz, 1 H) 6.38 (dd, *J*=2.8, 0.8 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H) 7.27 (dd, *J*=17.3, 10.9 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H). LC-MS 224.2 $[M-H_2O+H]^+$, RT 1.28 min.

Paso 6: 1-metil-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol

1-(1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)pent-4-en-1-ol obtenido anteriormente (*ca* 32.50 mmol) fue disuelto en tolueno (650 mL, 0.05M) bajo argón. Un catalizador Grubbs' de segunda generación (800 mg, 0.94 mmol, 3 mol%) se añadió y la mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h hasta que el material de inicio se consumió completamente como se indica por LC/MS. Después de enfriar a mezcla de reacción a temperatura ambiente, el tolueno fue removido bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 10-30% gradiente) para dar un producto (5.75 g, 83%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 2.00 - 2.18 (m, 2 H) 2.35 - 2.44 (m, 1 H) 2.45 - 2.55 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 4.05 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 4.89 (dd, *J*=7.6, 4.4 Hz, 1 H) 5.78 (dt, *J*=12.1, 4.7 Hz, 1 H) 6.38 (dd, *J*=3.0, 0.8 Hz, 1 H) 6.54 (dt, *J*=12.1, 2.1 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H).

Paso 7: 1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona

A tamices moleculares 4Å activados (5.6 g, 250 mg/mmol) se añadió una solución de 1-metil-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol (4.83 g, 22.63 mmol) en DCM (115 mL). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces NMO (4.00 g, 34.14 mmol) y TPAP (400 mg, 1.14 mmol, 5 mol%) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio (~1.5 h), los tamices moleculares fueron filtrados y lavados con DCM. El licor matriz fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-25% gradiente). El producto (4.04 g, 84%) fue obtenido como un sólido blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.50 - 2.56 (m, 2 H) 2.97 - 3.02 (m, 2 H) 6.08 (dt, *J*=11.7, 5.4 Hz, 1 H) 6.56 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 6.60 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H). LC-MS 212.2 $[M+H]^+$, RT 1.17 min.

121

Paso 8: metil 1-alilo-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de 1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (1.786 g, 8.46 mmol) en DCM (35 mL) se añadió aliloamina (0.80 mL, 10.69 mmol) y NEt_3 (3.2 mL, 22.96 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces una solución $TiCl_4$ (1M DCM, 5.50 mL, 5.50 mmol) se añadió por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 min. La mezcla de reacción fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (100 mL) y la reacción fue inactivada con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 50 mL). Después de agitación vigorosa, la fase orgánica fue separada usando un separador de fase PTFE y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar un aceite amarillo, el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

El intermedio N-(1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ilideno)prop-2-en-1-amina obtenido anteriormente (*ca.* 8.46 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (2.75 g, 14.46 mmol) fueron mezclados conjuntamente en Ph_2O (17 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor de pre-calentado a 230 °C y calentada por 10 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó por cromatografía en columna (hexanos, seguido por EtOAc/hexanos 0-80% gradiente) para dar el producto como un sólido amarillo (2.15 g, 56% total).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.11 (ddd, *J*=14.1, 5.8, 2.0 Hz, 1 H) 3.51 (dd, *J*=14.1, 8.0 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.38 (dd, *J*=15.1, 5.9 Hz, 1 H) 4.53 (ddt, *J*=15.1, 4.6, 2.1 Hz, 1 H) 4.75 (dd, *J*=17.2, 1.1 Hz, 1 H) 5.05 (dd, *J*=10.4, 1.1 Hz, 1 H) 5.90 (dddd, *J*=17.2, 10.4, 5.9, 4.6 Hz, 1 H) 6.37 (ddd, *J*=9.8, 8.0, 5.8 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 6.76 (dd, *J*=9.8, 2.0 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 13.72 (br. s., 1 H). LC-MS 375.3 $[M+H]^+$, 377.3 $[M+H]^+$, RT 1.40 min.

Paso 9: metil 4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

Metil 1-alilo-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (2.04 g, 5.42 mmol), ácido fenilborónico (0.99 g, 8.12 mmol), $Pd(OAc)_2$ (37 mg, 0.16 mmol, 3 mol%), ligando S-Phos (135 g, 0.33 mmol, 6 mol%) y K_2CO_3 (2.25 g, 16.28 mmol) fueron mezclados conjuntamente en frasco de fondo redondo de 100 mL. El frasco fue colocado bajo vacío y rellenado con Argón, entonces dioxano (22 mL) y H_2O (3.6 mL) fueron añadidos. La mezcla fue calentada a 85-90 °C por 2.5 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente. Agua (30 mL) se añadió a la mezcla y el producto fue extraído con DCM:MeOH mixture (9:1, 4x80 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y secados sobre Na_2SO_4. Después de la concentración de solventes, el residuo fue triturado con Et_2O, dando metil 4-hidroxi-9-

metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (1.29 g, 71%) como sólido amarillo verdoso.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.75 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.26 (dt, *J*=9.9, 7.1 Hz, 1 H) 6.58 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 11.34 (br. s., 1 H) 13.62 (br. s., 1 H). LC-MS 337.2 $[M+H]^+$, RT 1.14 min.

Paso 10: 4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metil 4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (60.0 mg, 0.18 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió LiI (75.0 mg, 0.56 mmol). La mezcla de reacción fue agitada y calentada a 60 °C por 1.5 h hasta el consumo completo del material de inicio fue observado. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, entonces acidificada con acuoso HCl (1M, 2 mL) y diluida con Et_2O. El producto fue recolectado por filtración, entonces lavado con H_2O y Et_2O. Después de secarse, 4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (33.5 mg, 58%) fue obtenido como un sólido de color amarillo brillante.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.82 (br. s., 2 H) 3.86 (s, 3 H) 6.27 (dt, *J*=9.8, 6.9 Hz, 1 H) 6.62 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 12.70 (br. s., 1 H) 13.94 (s, 1 H). LC-MS 321.2 $[M-H]^-$, 323.2 $[M+H]^+$, RT 1.22 min.

Ejemplo 17

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 17)

Una solución de 4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 16, Paso 10, 15.0 mg, 0.04 mmol) en DCM (10 mL), MeOH (5 mL) y AcOH (1 mL) fue hidrogenada sobre Pd/C (10%, 15 mg) bajo 1 atm de H_2. Después 1.5 h, el catalizador se separó por filtración y el filtrado fue lavado con DCM/MeOH. El licor matriz fue concentrado y el residuo fue triturado con Et_2O para dar el producto 4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (8.0 mg, 53%) como un sólido de color amarillo brillante.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.50 - 2.52 (m, 2 H, traslape de solvente) 2.69 (br. s., 2 H) 3.83 (s, 3 H) 6.54 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 12.85 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 323.1 $[M-H]^-$, 325.2 $[M+H]^+$, RT 1.24 min.

123

Ejemplo 18

8-fluoro-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 18)

Paso 1: 4-bromo-3-cloro-2-fluoro-6-iodoanilina

A una suspensión de 4-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina (33.4 g, 149 mmol) en HOAc (250 mL) se añadió NIS (34.2 g, 152 mmol) a temperatura ambiente en cuatro porciones. La reacción fue agitada por 12 h a temperatura ambiente entonces fue vertida directamente en hielo (300 g). El precipitado fue filtrado, lavado con H_2O y secado bajo flujo N_2 durante la noche. Un producto crudo (54.4 g, cant.) fue obtenido como un sólido castaño y fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 4.26 (br. s., 2 H) 7.69 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H). LC-MS 351.7/353.7 $[M+H]^+$, RT 1.54 min.

Paso 2: 4-bromo-3-cloro-2-fluoro-6-((trimetilsilil)etinilo)anilina

A una suspensión de 4-bromo-3-cloro-2-fluoro-6-iodoanilina (14.0 g, 40 mmol) en CH_3CN (120 mL) se añadió etiniltrimetilsilano (6.3 mL, 44 mmol) y NEt_3 (11.2 mL, 80 mmol). La mezcla fue desgasificada con argón, entonces $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.280 g, 0.4 mmol, 1 mol%) y CuI (0.153 g, 0.8 mmol, 2 mol%) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C por 1.5 h hasta que el material de inicio se consumió completamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, e lCH_3CN fue removido bajo presión reducida. Agua (400 mL) se añadió al residuo y entonces la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (3x100 mL).Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, entonces concentradas para dar el compuesto del título el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.27 (s, 9 H) 4.35 (br. s., 2 H) 7.36 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H). LC-MS 322.0 $[M+H]^+$, RT 1.76 min.

Paso 3: 5-bromo-6-cloro-7-fluoro-1-metil-1H-indol

Una solución de 4-bromo-3-cloro-2-fluoro-6-((trimetilsilil)etinilo)anilina (*ca* 40 mmol) en DMF (120 mL) fue desgasificada con argón, entonces t-BuOK (9.9 g, 88 mmol) se añadió. La mezcla fue calentada a 70 °C por 1 h bajo argón, entonces enfriada a 0 °C y MeI (5.7 mL, 90 mmol) se añadió por goteo. Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min, la mezcla fue vertida cuidadosamente en hielo (~300 mL) en la presencia de HCl (conc, 7 mL). El precipitado fue filtrado, entonces lavado con H_2O (2x100 mL) y secado en un flujo N_2. El sólido crudo resultante fue purificado por cromatografía de columna usando DCM/hexanos (gradiente 20-50%), dando 5-bromo-6-cloro-7-fluoro-1-metil-1H-indol (7.80 g, 29.7 mmol, 74%, cuatro pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.98 (d, *J*=1.89 Hz, 3 H) 6.37 - 6.43 (m, 1 H) 7.01 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H).

124

Paso 4: **6-cloro-7-fluoro-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido**

A una solución de 5-bromo-6-cloro-7-fluoro-1-metil-1H-indol (7.80 g, 29.7 mmol) en THF (100 mL) a -95 °C se añadió *n*-BuLi (2.5M en hexanos, 13.2 mL, 33.0 mmol) por goteo por ~15 min. La reacción fue agitada a -95 °C por 2 min, entonces DMF (4 mL, 51 mmol) se añadió por goteo. Después de 10 min, la reacción fue inactivada por solución. NH_4Cl fue entonces extraída con éter (3x60 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 entonces para dar un producto crudo el cual fue triturado de hexanos para dar el compuesto del título (4.05 g, 19.1 mmol). El filtrado fue concentrado, entonces el residuo fue purificado por cromatografía de columna (50% DCM en hexanos) para dar adicional 6-cloro-7-fluoro-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido (0.849 g, 4.0 mmol, 78%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 4.04 (d, *J*=1.89 Hz, 3 H) 6.62 (dd, *J*=3.15, 2.21 Hz, 1 H) 7.08 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 8.03 - 8.07 (m, 1 H) 10.45 (s, 1 H). LC-MS 212.0/214.0 $[M+H]^+$, RT 1.37 min.

Paso 5: **7-fluoro-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehido**

6-cloro-7-fluoro-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido (2.7 g, 12.8 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2.6 g, 19.1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (86 mg, 0.38 mmol, 3 mol%), ligando S-Phos (314 mg, 0.77 mmol, 6 mol%) y K_2CO_3 (5.28 g, 38.3 mmol) fueron mezclados conjuntamente en un frasco de fondo redondo de 250 mL. El frasco fue colocado bajo vacío y rellenado con Argón, entonces dioxano (45 mL) y H_2O (9 mL) fueron añadidos. La mezcla fue calentada a 85-90 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente. Agua (40 mL) se añadió a la mezcla y el producto fue extraído con DCM (4x50 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 150 mL) y secados sobre Na_2SO_4. Después de la concentración del solvente, el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 5-15% gradiente), dando el producto como un sólido de color amarillo claro (2.10 g, 81%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 4.05 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 5.66 (dt, *J*=17.65, 1.58 Hz, 1 H) 5.74 (ddd, *J*=11.51, 1.58, 0.79 Hz, 1 H) 6.58 - 6.64 (m, 1 H) 7.09 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.22 - 7.33 (m, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 10.19 (d, *J*=0.95 Hz, 1 H). LC-MS 204.1 $[M+H]^+$, RT 1.37 min.

Paso 6: **1-(7-fluoro-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)pent-4-en-1-ol**

A una solución de 7-fluoro-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehido (2.1 g, 10.3 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió 3-butenilmagnesio bromuro (0.5M en THF, 31.0 mL + 12.0 mL, 15.5 mmol + 6.0 mmol) por goteo por ~10 min a intervalos de 1 h. La mezcla fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente dejada calentar a -10 °C. La reacción fue inactivada por adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 20 mL). El producto fue extraído con EtOAc (4x50 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 100 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar un aceite de

125

color amarillo pálido (2.49 g, 9.6 mmol, 93%). El producto fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.82 (d, *J*=3.78 Hz, 1 H) 1.84 - 1.95 (m, 2 H) 2.11 - 2.30 (m, 2 H) 4.00 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 4.95 - 5.10 (m, 3 H) 5.57 - 5.65 (m, 1 H) 5.69 (dt, *J*=17.73, 2.01 Hz, 1 H) 5.87 (ddt, *J*=17.06, 10.36, 6.62, 6.62 Hz, 1 H) 6.43 (t, *J*=2.68 Hz, 1 H) 6.77 - 6.86 (m, 1 H) 6.97 - 7.01 (m, 1 H) 7.50 (s, 1 H).

Paso 7: 1-(7-fluoro-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)pent-4-en-1-ona

A tamices moleculares 4Å activados (2.6 g, 400 mg/mmol) se añadió una solución de 1-(7-fluoro-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)pent-4-en-1-ol (1.66 g, 6.4 mmol) en DCM (25 mL). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces NMO (1.13 g, 9.6 mmol) y TPAP (112 mg, 0.32 mmol, 5 mol%) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial (~1.5 h), los tamices moleculares fueron filtrados y lavados con DCM. El licor matriz fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-25% gradiente). El producto (1.36 g, 83%) fue obtenido como un sólido blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.42 - 2.51 (m, 2 H) 2.98 - 3.06 (m, 2 H) 4.02 (d, *J*=1.89 Hz, 3 H) 5.00 (dq, *J*=10.13, 1.46 Hz, 1 H) 5.07 (dq, *J*=17.06, 1.67 Hz, 1 H) 5.50 - 5.64 (m, 2 H) 5.88 (ddt, *J*=16.98, 10.36, 6.50, 6.50 Hz, 1 H) 6.50 - 6.55 (m, 1 H) 6.89 - 6.99 (m, 1 H) 7.05 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H). LC-MS 258.1 $[M+H]^+$, RT 1.53 min.

Paso 8: 10-fluoro-1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona

A una solución de 1-(7-fluoro-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)pent-4-en-1-ona (1.36 g, 5.3 mmol) en tolueno (100 mL, 0.05M) se añadió un catalizador Grubbs' de segunda generación (90 + 90 mg, 0.106 + 0.106 mmol, 2 + 2 mol%) bajo argón. La mezcla de reacción fue calentada a 60 °C por 2 h hasta que el material de inicio se consumió completamente como se indica por LC/MS. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el tolueno fue removido bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 10-30% gradiente) para dar un producto (1.08 g, 89%) como un sólido de color amarillo claro.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.50 - 2.58 (m, 2 H) 2.94 - 3.01 (m, 2 H) 4.01 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 6.14 - 6.23 (m, 1 H) 6.53 (t, *J*=2.84 Hz, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 1 H) 7.03 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H). LC-MS 230.1 $[M+H]^+$, RT 1.40 min.

Paso 9: 10-fluoro-1-metil-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona

Una solución de 10-fluoro-1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (0.62 g, 2.7 mmol) en etil acetato (10 mL) fue hidrogenada sobre Pd/C (10%, 50 mg) bajo H_2 (1atm). Después 1.5 h, el catalizador se separó por filtración y el filtrado fue lavado con etil acetato (40 mL). El licor matriz fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente) para dar un producto (0.514 g, 82%) como un sólido de color amarillo claro.

126

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.76 - 1.85 (m, 2 H) 1.85 - 1.94 (m, 2 H) 2.71 - 2.79 (m, 2 H) 3.07 (td, *J*=6.46, 1.89 Hz, 2 H) 4.01 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 6.50 - 6.57 (m, 1 H) 6.99 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H). LC-MS 232.2 $[M+H]^+$, RT 0.81 min (1min Método).

Paso 10: ***N*-(10-fluoro-1-metil-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ilideno)-2-metilpropan-2-amina**

A una solución de 10-fluoro-1-metil-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (514 mg, 2.22 mmol) en DCM (5 mL) se añadió 2-metilpropan-2-amina (1.17 mL, 11.1 mmol). La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C, entonces una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 1.78 mL, 1.78 mmol) se añadió por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 min. La mezcla fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (20 mL) y la reacción fue inactivada con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 20 mL). Después de agitación vigorosa, la fase orgánica fue separada usando un separador de fase PTFE y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 287.2 $[M+H]^+$, RT 1.11 min.

Paso 11: 8-fluoro-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

El *N*-(10-fluoro-1-metil-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ilideno)-2-metilpropan-2-amina obtenido anteriormente (*ca.* 2.22 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (0.72 g, 3.79 mmol) fueron mezclados conjuntamente en Ph_2O (5 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor de pre-calentado a 230 °C y calentada por 10 min. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado, entonces lavado con éter, para dar un producto crudo (22 mg, 3%) el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 357.1 $[M+H]^+$, RT 1.38 min.

A una suspensión del éster obtenido anteriormente (22 mg, 0.062 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió LiI (50 mg, 0.37 mmol). La mezcla de reacción fue agitada y calentada a 60 °C por 1.5 h hasta que el consumo completo del material inicial fue observado. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, entonces acidificada con acuoso HCl (1M, 1 mL) y diluida con Et_2O. El producto fue recolectado por filtración, entonces lavado con H_2O y Et_2O. Después del secado, el producto (12 mg, 57%) fue obtenido como un sólido de color amarillo brillante.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.01 - 2.10 (m, 2 H) 2.15 - 2.40 (m, 2 H) 2.55 - 2.85 (m, 2 H) 4.00 (d, *J*=2.21 Hz, 3 H) 6.58 (br. s., 1 H) 7.42 (d, *J*=3.15 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 12.91 (br. s., 1 H) 14.04 (br. s., 1 H) 16.22 (br. s., 1 H). LC-MS 341.2 $[M-H]^-$, 343.2 $[M+H]^+$, RT 1.39 min.

127

Ejemplo 19

2-((etilamino)metil)-8-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 19)

Paso 1: 4-amino-2-cloro-5-(3-hidroxiprop-1-inilo)benzonitrilo

A una solución de 4-amino-2-cloro-5-iodobenzonitrilo preparada de acuerdo con *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3856 (51.73 g, 186 mmol) en CH_3CN (270 mL) se añadió alcohol propargílico (13.3 mL, 223 mmol) y NEt_3 (52 mL, 373 mmol). La mezcla fue desgasificada con argón, entonces $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.30 g, 1.85 mmol) y CuI (0.70 g, 3.67 mmol) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C por 2 h hasta que el material de inicio se consumió completamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, el CH_3CN fue removido bajo presión reducida. Agua (300 mL) se añadió al residuo y el precipitado resultante se filtró, entonces fue lavado con H_2O (2x200 mL) y secado en un flujo N_2. El producto crudo fue obtenido como un sólido castaño (40.00 g) y puede purificarse adicionalmente por cromatografía de columna usando EtOAc/hexanos (gradiente 50-100%) o puede ser usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.33 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H) 5.29 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 6.67 (br. s., 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H). LC-MS 205.1/207.1 $[M-H]^-$, 207.1/209.1 $[M+H]^+$, RT 0.92 min.

Paso 2: 6-cloro-2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución del 4-amino-2-cloro-5-(3-hidroxiprop-1-inilo)benzonitrilo (36.70 g, 178 mmol) en DMF (450 mL) se añadió t-BuOK (44.0 g, 392 mmol). La mezcla fue calentada a 70 °C por 2 h bajo argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida cuidadosamente sobre hielo (~800 mL) en la presencia de HCl (conc, 50 mL). El precipitado resultante se filtró, entonces fue lavado con H_2O (2x300 mL) y secado en un flujo N_2. El producto fue obtenido como sólido de color parduzco (28.50 g, 77% 2 pasos) y fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.63 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H) 5.47 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 11.79 (br. s., 1 H). LC-MS 205.1/207.1 $[M-H]^-$, 207.1/209.1 $[M+H]^+$, RT 0.92 min.

Paso 3: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-6-cloro-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución del 6-cloro-2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carbonitrilo (32.66 g, 158 mmol) en DMF (450 mL) se añadió imidazole (14.0 g, 205 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 5 min, entonces TBSCl (29.0 g 192 mmol) se añadió en una porción. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y entonces vertida en hielo/H_2O (volumen final total ~1700 mL). Un aceite marrón oscuro se formó el cual se solidificó después de la adición de pentano (~100 mL). El sólido resultante fue filtrado, lavado con H_2O (2x300 mL) y secado en un flujo N_2 durante la noche. El sólido

128

fue lavado con pentano (2x300 mL) y entonces suspendido en 800 mL de CH_2Cl_2. La mezcla resultante fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 1 h, después filtrada a través de Celita. El licor matriz fue concentrado para dar el producto como un sólido de color parduzco (37.42 g, 74%) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.13 (s, 6 H) 0.94 (s, 9 H) 4.88 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.63 (br. s, 1 H). LC-MS 319.3/321.3 $[M-H]^-$, 321.2/323.2 $[M+H]^+$, RT 1.62 min.

Paso 4: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución del l 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-6-cloro-1H-indol-5-carbonitrilo (37.50 g, 117 mmol) en DMF (400 mL) a 0 °C se añadió NaH (60%, 6.7 g, 168 mmol) en porciones. Después de finalizar la reacción de adición, la mezcla fue dejada calentar a temperatura ambiente con agitación por 10 min. La mezcla de reacción fue entonces enfriada a 0 °C y se añadió MeI (10.5 mL, 169 mmol). La mezcla de reacción fue dejada calentar a temperatura ambiente y fue agitada por 1.5 h, entonces vertida en hielo/H_2O en la presencia de 100 mL 1M HCl (volumen final total ~1600 mL). El precipitado resultante se filtró, entonces fue lavado con H_2O (3x200 mL) y secado en un flujo N_2 durante la noche. El sólido fue lavado con pentano (2x200 mL). El producto crudo resultante fue obtenido como un sólido de color parduzco (39.00 g), entonces se purificó adicionalmente por cromatografía de columna para quitar los subproductos de la línea de base eluyendo con CH_2Cl_2/hexanos (gradiente 50-100%) para dar un producto puro como un sólido de color naranja pálido (~30.0 g, 76%). El proceso de 4 pasos da un producto final que tiene 38-43% rendimiento total en los 4 pasos.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H). LC-MS 335.2/337.2 $[M+H]^+$, RT 1.72 min.

Paso 5: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido

A una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (4.15 g, 12.4 mmol) en DCM (50 mL) a -78 °C se añadió DIBAL-H (1M en DCM, 15.0 mL, 15.0 mmol) por goteo por ~10 min. La mezcla de reacción fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente dejada calentar a -15 °C por ~2 h. LC/MS indicó el consumo completo del material de inicio. La mezcla fue enfriada a -40 °C y la reacción fue inactivada por adición de la sal de Rochelle (acuosa saturada, 20 mL). La emulsión resultante fue dejada calentar a temperatura ambiente y vigorosamente agitada por ~1 h, entonces la fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con DCM (50 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados a continuación con 1M HCl (50 mL), $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 50 mL) y NaCl (acuosa saturada, 50 mL), entonces secados sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido y el residuo fue purificado por cromatografía de columna

129

(EtOAc/hexanos, 5-15% gradiente), dando el producto como un sólido de color blanquecino (3.80 g, 91 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 10.50 (s, 1 H). LC-MS 338.2/340.3 $[M+H]^+$, RT 1.76 min.

Paso 6: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehido

2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido (3.80 g, 11.24 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2.30 g, 17.17 mmol), $Pd(OAc)_2$ (76 mg, 0.34 mmol, 3 mol%), ligando S-Phos (280 mg, 0.68 mmol, 6 mol%) y K_2CO_3 (4.70 g, 34.0 mmol) fueron mezclados conjuntamente en un frasco de fondo redondo 100 mL. El frasco fue colocado bajo vacío y rellenado con Argón, entonces dioxano (45 mL) y H_2O (7.5 mL) fueron añadidos. La mezcla fue calentada a 85-90 °C por 5 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente. Agua (30 mL) se añadió a la mezcla y el producto fue extraído con DCM (3x80 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 80 mL) y secados sobre Na_2SO_4. Después de la concentración del solvente, el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-10% gradiente), dando el producto como un sólido blanco (3.32 g, 89 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.09 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 3.84 (s, 3 H) 4.85 (s, 3 H) 5.42 (dd, *J*=10.7, 1.7 Hz, 1 H) 5.69 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.43 (s, 2 H) 7.75 (dd, *J*=17.3, 10.7 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 10.24 (s, 1 H). LC-MS 330.3 $[M+H]^+$, RT 1.74 min.

Paso 7: 1-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)but-2-en-1-ol

A una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehido (4.10 g, 12.4 mmol) en THF (30 mL) a -78 °C se añadió 1-cloruro de magnesio propenilo (0.5M en THF, 37.3 mL, 18.7 mmol) por goteo por ~10 min. La reacción fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente dejada calentar a 0 °C. La reacción fue inactivada por adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 40 mL). El producto fue extraído con EtOAc (3x80 mL) y los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un aceite amarillo pálido (5.07 g, cant.). El producto fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.00 - 0.12 (m, 6 H) 0.85 - 0.94 (m, 9 H) 1.70 - 1.78 (m, 3 H) 3.78 - 3.80 (m, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.24 - 5.33 (m, 1 H) 5.52 - 5.69 (m, 2 H) 5.71 - 5.90 (m, 2 H) 6.29 - 6.38 (m, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H)

Paso 8: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1,5-dihidrociclopenta[f]indol-5-ol

El 1-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)but-2-en-1-ol obtenido anteriormente fue disuelto en CH_2Cl_2 (250 mL, 0.05M) bajo argón. Un catalizador

Grubbs' de segunda generación (320 mg, 0.38 mmol, 3 mol%) se añadió y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después del consumo completo del material inicial como se indica por TLC, el solvente fue removido bajo presión reducida para dar un producto sólido crudo. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 seguido por goteo adición de hexanos para precipitar el producto deseado. El sólido fue filtrado y lavado por hexanos para dar el producto (3.37 g, 10.2 mmol, 82%, 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.24 (br. s., 1 H) 6.33 - 6.40 (m, 2 H) 6.79 - 6.84 (m, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.68 (d, *J*=0.95 Hz, 1 H). LC-MS 330.2 $[M+H]^+$, RT 1.57 min.

Paso 9: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metilciclopenta[f]indol-5(1H)-ona

A tamices moleculares 4Å activados (1 g, 400 mg/mmol) se añadió una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1,5-dihidrociclopenta[f]indol-5-ol (0.82 g, 2.49 mmol) en DCM (12 mL). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces NMO (0.35 g, 2.98 mmol) y TPAP (44 mg, 0.125 mmol, 5 mol%) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio (~1.5 h), los tamices moleculares fueron filtrados y lavados con DCM. El filtrado fue concentrado para dar un producto crudo que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 3.77 (s, 3 H) 4.77 (s, 2 H) 5.85 (d, *J*=5.99 Hz, 1 H) 6.40 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.51 (dd, *J*=5.99, 0.95 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H). LC-MS 328.0 $[M+H]^+$, RT 1.66 min.

Paso 10: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6,7-dihidrociclopenta[f]indol-5(1H)-ona

Una solución de el 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metilciclopenta[f]indol-5(1H)-ona obtenido anteriormente (*ca* 2.49 mmol) en EtOAc (15 mL) fue hidrogenada sobre Pd/C (10%, 100 mg) bajo H_2 (1 atm) hasta el consumo completo del material inicial como se indica por TLC (2x 10%EtOAc/hexanos). Después ~1 h, el catalizador se separó por filtración y el filtrado fue lavado con EtOAc. El licor matriz fue concentrado y el producto fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-25% gradiente) para dar el producto deseado (0.67 g, 2.04 mmol, 82%, 2 pasos) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.72 - 2.78 (m, 2 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 6.49 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H). LC-MS 330.1 $[M+H]^+$, RT 1.60 min.

Paso 11: N-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6,7-dihidrociclopenta[f]indol-5(1H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina

A una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6,7-dihidrociclopenta[f]indol-5(1H)-ona (0.67 g, 2.04 mmol) en DCM (9 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0.32 mL, 2.13 mmol) y NEt_3 (0.74 mL, 5.31 mmol). La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C, entonces una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 1.33 mL, 1.33

mmol) se añadió por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 min. La mezcla fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche, entonces diluida con DCM (20 mL) y entonces la reacción fue inactivada con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 10 mL). Después de agitación vigorosa, la fase orgánica fue separada usando un separador de fase PTFE, y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar un producto crudo (~1.09 g, cant) como un sólido amarillo, el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 479.1 $[M+H]^+$, RT 1.25 min.

Paso 12: metil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-(2,4-dimetoxibencil)-8-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-carboxilato

El producto crudo obtenido anteriormente (1.09 g, ca. 2.04 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (0.68 g, 3.58 mmol) fueron mezclados conjuntamente en Ph_2O (6.0 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor de pre-calentado a 230 °C y calentada por 10 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna) bajo una capa de Argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó por cromatografía en columna (hexanos, seguido por EtOAc/hexanos 25-60% gradiente) para dar el producto como una espuma amarilla (404 mg, 33% 2 pasos). LC-MS 605.3 $[M+H]^+$, RT 1.80 min.

Pasos 13-15: 5-(2,4-dimetoxibencil)-2-formil-8-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-ácido carboxílico

A una suspensión de el metil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-(2,4-dimetoxibencil)-8-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-carboxilato obtenido anteriormente (56 mg, 0.093 mmol) en EtOAc (1.5 mL) se añadió LiI (100 mg, 0.75 mmol). La mezcla de reacción fue agitada y calentada a 60 °C por 1.5 h hasta que el consumo completo del material inicial fue observado. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y acidificada con acuoso HCl (1M, 0.5 mL). El producto fue extraído con EtOAc (3x10 mL), entonces la fase orgánica fue lavada con $Na_2S_2O_3$ (10% ac, 5 mL), NaCl (acuosa saturada, 10 mL) y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un sólido amarillo (ca. 60 mg, cant). LC-MS 589.0 $[M-H]^-$, 591.0 $[M+H]^+$, RT 1.82 min.

A una solución de el 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-(2,4-dimetoxibencil)-8-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-ácido carboxílico obtenido anteriormente (ca. 60 mg, ca. 0.1 mmol) en THF (1 mL) se añadió una solución TBAF (1M THF, 0.5 mL, 0.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h hasta que el material de inicio se consumió completamente. El THF fue removido y el residuo fue purificado por cromatografía de columna

132

(MeOH/DCM, 0-6% gradiente). El producto fue obtenido como una espuma amarilla (ca. 50 mg). LC-MS 475.1 $[M-H]^-$, 477.0 $[M+H]^+$, RT 1.27 min.

A una solución de 5-(2,4-dimetoxibencil)-8-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-ácido carboxílico (ca. 50 mg, ca. 0.1 mmol) en DCM (2 mL) se añadió MnO_2 activado (90 mg+ 90 mg+ 90 mg, 1.0 mmol + 1.0 mmol + 1.0 mmol) en 3 porciones a intervalos de 30 min. La reacción fue monitoreada por LC/MS. Después 2 h, el MnO_2 fue filtrado y lavado con DCM. El licor matriz fue concentrado, dando el producto como una espuma de color rojo oscuro (ca. 40 mg) que fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 473.0 $[M-H]^-$, RT 1.43 min.

Pasos 16-17: 2-((etilamino)metil)-8-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de el 5-(2,4-dimetoxibencil)-2-formil-8-hidroxi-1-metil-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-ácido carboxílico obtenido anteriormente (ca. 40 mg, ca. 0.1 mmol) en dicloroetano (1 mL) se añadió clorhidrato de etilamina (42 mg, 0.5 mmol) seguido por NEt_3 (70 µL, 0.5 mmol). La mezcla fue agitada por 5 min a temperatura ambiente, entonces se añadió AcOH (30 µL, 0.5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por ~2 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (6 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada a través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (6 mg).

Al producto (6 mg) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.20 mL), seguido por TFA (0.20 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de una solución HCl (2M Et_2O, 1.50 mL) al residuo oleoso dio como resultado la formación de un precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto fue obtenido como una sal de HCl sólido incoloro (2 mg, 5.5% en 5 pasos).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 - 1.38 (m, 3 H) 2.54 (s, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 2 H) 3.83 - 3.90 (m, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.89 (br. s., 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.35 (br. s., 2 H) 13.59 (br. s., 1 H) 13.66 (br. s., 1 H) 16.03 (br. s., 1 H).
LC-MS 352.1 $[M-H]^-$, 354.1 $[M+H]^+$, RT 0.63 min.

133

Ejemplo 20

4-hidroxi-8-metil-9-((metilamino)metil)-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 20)

Paso 1: 1-(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)but-3-en-1-ol

A una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehido (Ejemplo 19, paso 6, 4.237 g, 12.86 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C se añadió cloruro de alilomagnesio (2M en THF, 8.0 mL, 16.0 mmol) por goteo por ~10 min. La mezcla de reacción fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente dejada calentar a 0 °C, entonces la reacción fue inactivada por adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 40 mL). El producto fue extraído con EtOAc (3x80 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un aceite amarillo pálido (4.30 g, 90%) que se solidificó después de trituración con pentanos. El producto fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 0.09 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 2.40 - 2.55 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.01 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H) 4.90 (s, 2 H) 4.94 - 5.11 (m, 3 H) 5.21 (dd, *J*=10.9, 1.7 Hz, 1 H) 5.68 (dd, *J*=17.3, 1.6 Hz, 1 H) 5.82 - 5.98 (m, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.27 (dd, *J*=17.3, 11.0 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H).

Paso 2: 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[f]indol-5-ol

El 1-(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)but-3-en-1-ol obtenido anteriormente fue disuelto en tolueno (260 mL, 0.05M) bajo argón. Un catalizador Grubbs' de segunda generación (540 mg, 0.64 mmol, 5 mol%) se añadió y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche hasta el consumo completo del material inicial como se indica por TLC. PtO_2 (200 mg, 0.88 mmol, 7 mol%) se añadió a la mezcla y la reacción fue hidrogenada bajo 1 atm de H_2 hasta que el intermedio de olefina fue completamente consumido. El catalizador fue después filtrado; el tolueno fue removido y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente) para dar el producto como un sólido (3.08 g, 69% 3 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 0.07 (s, 3 H) 0.07 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.67 - 1.78 (m, 1 H) 1.81 - 1.90 (m, 1 H) 1.92 - 2.09 (m, 2 H) 2.81 - 2.88 (m, 1 H) 2.94 (dt, *J*=16.4, 5.8 Hz, 1 H) 3.72 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.80 (q, *J*=5.4 Hz, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 6.31 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H)

Paso 3: 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-7,8-dihidro-1H-benzo[f]indol-5(6H)-ona

A una solución de 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo[f]indol-5-ol (4.04 g, 11.69 mmol) en DCM (120 mL) se añadió MnO_2 activado (11.4 g+11.4 g+5.7 g, 118 mmol +118 mmol +59 mmol) en 3 porciones a intervalos de 20 min. La reacción fue monitoreada por TLC, con tinción $KMnO_4$ debido a la absorción de UV

134

mucho más alta del producto comparado al material de inicio. Después del consumo completo del material de inicio, el MnO_2 fue filtrado y lavado con DCM. El licor matriz fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente) para dar el producto como un sólido de color blanquecino (2.580 g, 64%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.16 (quin, *J*=6.3 Hz, 2 H) 2.68 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H) 3.10 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H). LC-MS 344.5 $[M+H]^+$, RT 1.66 min.

Paso 4: N-(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-7,8-dihidro-1H-benzo[f]indol-5(6H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina

A una solución de 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-7,8-dihidro-1H-benzo[f]indol-5(6H)-ona (1.01 g, 2.95 mmol) en DCM (9 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0.56 mL, 3.73 mmol) y NEt_3 (1.30 mL, 9.33 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, Entonces una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 1.90 mL, 1.90 mmol) se añadió por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 min. La reacción fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (20 mL) y entonces la reacción fue inactivada con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 10 mL). Después de agitación vigorosa, la fase orgánica fue separada usando un separador de fase PTFE, y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto (~1.40 g, cant) como un sólido amarillo, el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 5: metil 9-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-carboxilato

El *N*-(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-7,8-dihidro-1H-benzo[f]indol-5(6H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (1.40 g, 2.84 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (0.95 g, 5.00 mmol) fueron mezclados conjuntamente en Ph_2O (7.0 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor de pre-calentado a 230 °C y calentada por 10 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna) bajo una capa de Argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó por cromatografía en columna (hexanos seguido por EtOAc/hexanos 25-60% gradiente) para dar el producto como una espuma amarilla (1.158 g, 63% 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.58 - 2.72 (m, 2 H) 2.89 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 4.77 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 6.19 (s, 1 H) 6.42 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.46 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 13.60 (s, 1 H). LC-MS 619.6 $[M+H]^+$, RT 1.76 min.

Paso 6: metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-(hidroximetil)-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-carboxilato

A una solución de metil 9-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-carboxilato (1.15

135

g, 1.86 mmol) en THF (7 mL) se añadió una solución TBAF (1M THF, 5.60 mL, 5.60 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h hasta que el material de inicio se consumió completamente. El THF fue removido y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (MeOH/DCM, 0-6% gradiente) para dar el producto como un sólido amarillo (0.920 g, 98 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.59 - 2.69 (m, 2 H) 2.88 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.76 (s, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 6.40 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.44 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 13.59 (s, 1 H). LC-MS 503.1 $[M-H]^-$, 505.1 $[M+H]^+$, RT 1.20 min.

Paso 7: 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-(hidroximetil)-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-(hidroximetil)-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-carboxilato (0.795 g, 1.58 mmol) en EtOAc (6 mL) se añadió LiI (0.84 g, 6.23 mmol). La mezcla de reacción fue agitada y calentada a 60 °C por 1.5 h hasta que el consumo completo del material de inicio fue observado. La mezcla fue entonces enfriada a temperatura ambiente y acidificada con HCl acuoso (1M, 6 mL). El producto fue extraído con EtOAc (3x20 mL) y la fase orgánica fue lavada con $Na_2S_2O_3$ (10% ac, 5 mL), NaCl (acuosa saturada, 10 mL) y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un sólido amarillo (0.70 g, 90%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.54 - 2.64 (m, 2 H) 2.87 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.60 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 6.22 (s, 1 H) 6.48 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 13.60 (br. s., 1 H) 15.99 (br. s., 1 H). LC-MS 489.1 $[M-H]^-$, 491.0 $[M+H]^+$, RT 1.29 min.

Paso 8: 1-(2,4-dimetoxibencil)-9-formil-4-hidroxi-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-(hidroximetil)-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-ácido carboxílico (0.70 g, 1.42 mmol) en DCM (15 mL) se añadió MnO_2 activado (1.4 g+1.4 g+0.70 g, 14.49 mmol + 14.49 mmol + 7.25 mmol) en 3 porciones a intervalos de 30 min. La reacción fue monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el MnO_2 fue filtrado y lavado con DCM. El licor matriz fue concentrado, dando un producto como una espuma de color rojo oscuro (0.48 g, 69%) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 487.0 $[M-H]^-$, RT 1.45 min.

Pasos 9-10: 4-hidroxi-8-metil-9-((metilamino)metil)-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-9-formil-4-hidroxi-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-ácido carboxílico (240.0 mg, 0.49 mmol) en dicloroetano (4 mL) se añadió una solución de $MeNH_2$ (2M THF, 0.50 mL, 1.00 mmol)

seguido por AcOH (60 µL, 1.05 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (160 mg, 0.75 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por ~2 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (4 mL), DMSO (4 mL) y TFA (1 mL) para generar una mezcla homogénea que fue filtrada a través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (85.2 mg, 28%).

Al producto (85.2 mg, 0.14 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.90 mL), seguido por TFA (0.90 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de una solución HCl (2M Et_2O, 1.50 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HCl fue obtenido como un sólido incoloro (45.3 mg, 84%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.63 (br. s, 3 H) 2.68 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.40 (br. s., 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.26 (br. s., 2 H) 12.70 (br. s., 1 H) 13.66 (br. s., 1 H). LC-MS 352.0 $[M-H]^-$, 354.1 $[M+H]^+$, RT 0.97 min.

Ejemplo 21

9-(azetidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 21)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-9-formil-4-hidroxi-8-metil-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-ácido carboxílico (Ejemplo 20, paso 8, 240.0 mg, 0.49 mmol) en dicloroetano (4 mL) se añadió clorhidrato de azetidina (70 mg, 0.75 mmol) seguido por NEt_3 (110 µL, 0.79 mmol). La mezcla fue agitada por 5 min a temperatura ambiente, entonces se añadió AcOH (50 µL, 0.87 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min adicionales, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (180 mg, 0.85 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente y monitoreada por LC/MS. Después 4 h, permanecía una cantidad significativa del material de inicio. Adicional clorhidrato de azetidina (70 mg, 0.75 mmol), NEt_3 (110 µL, 0.79 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (180 mg, 0.85 mmol) fueron añadidos a la mezcla de reacción con agitación durante la noche a temperatura ambiente hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (4 mL), DMSO (4 mL) y TFA (1 mL) para generar una mezcla homogénea que fue filtrada a través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (82.6 mg, 26%).

137

Al producto (82.6 mg, 0.13 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.90 mL) seguido por TFA (0.90 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de una solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido incoloro (41.0 mg, 77%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 - 2.46 (m, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 2.98 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.97 - 4.22 (m, 4 H) 4.64 (br. s., 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 10.75 (br. s., 1 H) 12.70 (br. s., 1 H) 13.66 (br. s., 1 H). LC-MS 378.1 $[M-H]^-$, RT 0.99 min.

Ejemplo 22

4-hidroxi-9-metil-10-((metilamino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 22)

Paso 1: 1-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)pent-4-en-1-ol

A una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehido (Ejemplo 19, paso 6, 8.23 g, 24.98 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C se añadió 3-butenilmagnesio bromuro (0.5M en THF, 60.0 mL, 30.0 mmol) por goteo por ~10 min. La reacción fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente dejada calentar a -10 °C. La reacción fue inactivada por adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 80 mL). El producto fue extraído con EtOAc (4x150 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con NaCl (acuosa saturada, 100 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un aceite amarillo pálido (9.60 g, cant) que se solidificó bajo vacío alto. El producto fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 3 H) 0.07 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.86 - 1.99 (m, 2 H) 2.11 - 2.31 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H) 5.06 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 1 H) 5.11 (dd, *J*=7.3, 5.7 Hz, 1 H) 5.29 (dd, *J*=10.4, 1.7 Hz, 1 H) 5.65 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 1 H) 5.83 - 5.93 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.23 (dd, *J*=17.2, 10.9 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). LC-MS 386.3 $[M+H]^+$, RT 1.80 min.

Paso 2: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol

1-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-vinilo-1H-indol-5-il)pent-4-en-1-ol obtenido anteriormente (*ca* 24.98 mmol) fue disuelto en tolueno (500 mL, 0.05M) bajo argón. Un catalizador Grubbs' de segunda generación (640 mg, 0.75 mmol, 3 mol%) se añadió y la mezcla fue calentada a 60 °C 2-3 h hasta que el material de inicio se consumió completamente como se indica por LC/MS. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el tolueno fue removido bajo presión reducida y el residuo (~8.9 g) fue usado

directamente en el siguiente paso. El producto puede ser purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-20% gradiente) para dar un material sólido de color amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 1.92 (br. s, 1 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 2.23 - 2.34 (m, 1 H) 2.42 - 2.51 (m, 1 H) 2.56 - 2.71 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.03 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 5.84 - 5.91 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 6.56 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H). LC-MS 358.3 $[M+H]^+$, RT 1.66 min.

Paso 3: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1,5,6,7,8,9-hexahidrociclohepta[f]indol-5-ol

Una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol obtenido anteriormente (*ca* 24.98 mmol) en EtOAc (105 mL) y DCM (15 mL) fue hidrogenada sobre Pd/C (10%, 880 mg) bajo H_2 (1 atm) hasta el consumo completo del material de inicio como se indica por TLC (2x 10%EtOAc/hexanos). Después ~3 h, el catalizador fue filtrado y lavado con EtOAc. El licor matriz fue concentrado y el producto fue obtenido como un sólido marrón, usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. El producto puede ser purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-25% gradiente) para dar un material sólido de color amarillo pálido.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 3 H) 0.07 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.59 - 1.68 (m, 1 H) 1.70 - 1.85 (m, 2 H) 1.85 - 2.00 (m, 2 H) 2.06 (s, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.7, 10.6 Hz, 1 H) 3.12 (dd, *J*=13.7, 9.3 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 5.03 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H). LC-MS 360.3 $[M+H]^+$, RT 1.71 min.

Paso 4: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona

A tamices moleculares 4Å activados (6.2 g, 250 mg/mmol) se añadió una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1,5,6,7,8,9-hexahidrociclohepta[f]indol-5-ol obtenido anteriormente (*ca* 24.98 mmol) en DCM (125 mL). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces NMO (4.45 g, 37.99 mmol) y TPAP (445 mg, 1.26 mmol, 5 mol%) fueron añadidos. La reacción fue agitada a 0 °C y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio (~1.5 h), los tamices moleculares fueron filtrados y lavados con DCM. El licor matriz fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/hexanos, 0-25% gradiente). El producto fue obtenido como un sólido de color blanquecino (7.47 g, 84 % en 4 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 1.76 - 1.84 (m, 2 H) 1.88 - 1.95 (m, 2 H) 2.74 - 2.77 (m, 2 H) 3.05 (t, *J*=6.6 Hz, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H). LC-MS 358.3 $[M+H]^+$, RT 1.73 min.

Paso 5: N-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina

A una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (7.458 g, 20.86 mmol) en DCM (65 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (3.30 mL, 21.97 mmol) y NEt_3 (7.80 mL, 55.96 mmol). La

mezcla fue enfriada a 0 °C, Entonces se añadió una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 13.60 mL, 13.60 mmol) por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 min. La mezcla de reacción fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (150 mL) y entonces la reacción fue inactivada con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 50 mL). Después de agitación vigorosa, la fase orgánica fue separada usando un separador de fase PTFE, y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto (10.6 g, cant) como un aceite amarillo, el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 6: metil 10-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

Crudo *N*-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (10.6 g, 20.91 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (6.80 g, 35.76 mmol) fueron mezclados conjuntamente en Ph_2O (40 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor de pre-calentado a 230 °C y calentada por 10 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó por cromatografía en columna (hexanos seguido por EtOAc/hexanos 0-80% gradiente) para dar el producto como una espuma amarilla (7.44 g, 56%, 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.08 (s, 3 H) 0.09 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.45 - 1.55 (m, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 2.32 - 2.44 (m, 1 H) 2.58 (dd, *J*=13.4, 6.1 Hz, 1 H) 2.96 (dd, *J*=13.4, 5.4 Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 4.80 (s, 2 H) 5.13 - 5.37 (m, 2 H) 6.22 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.28 (s, 1 H) 6.34 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 13.66 (br. s, 1 H). LC-MS 633.5 $[M+H]^+$, RT 1.85 min.

Paso 7: metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metil 10-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (7.44 g, 11.76 mmol) en THF (40 mL) se añadió solución TBAF (1M THF, 30.0 mL, 30.0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h hasta que el material de inicio se consumió completamente. El THF fue removido y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (EtOAc/DCM, 0-100% gradiente). El producto fue obtenido como un sólido amarillo (5.94 g, 97 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.49 (td, *J*=13.6, 6.9 Hz, 1 H) 1.84 - 1.95 (m, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 2.38 (td, *J*=12.8, 7.6 Hz, 1 H) 2.59 (dd, *J*=13.2, 6.3 Hz, 1 H) 2.96 (dd, *J*=13.2, 5.2 Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 4.80 (s, 2 H) 5.11 - 5.30 (m, 2 H) 6.22 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.32 - 6.38 (m, 2 H) 6.79 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 13.72 (br. s, 1 H). LC-MS 517.4 $[M-H]^-$, 519.3 $[M+H]^+$, RT 1.27 min.

140

Paso 8: 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (5.94 g, 11.45 mmol) en EtOAc (50 mL) se añadió LiI (4.60 g, 34.37 mmol). La mezcla de reacción fue agitada y calentada a 60 °C por 1.5 h hasta el consumo completo del material de inicio fue observado. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, entonces es acidificada con HCl acuoso (1M, 20 mL) y diluida con H_2O. El producto fue extraído con EtOAc (4x100 mL), entonces la fase orgánica fue lavada con $Na_2S_2O_3$ (10% ac, 40 mL), NaCl (acuosa saturada, 100 mL) y secada sobre Na_2SO_4. El solvente fue removido para dar el producto como un sólido amarillo (5.24 g, 91%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (td, *J*=13.3, 7.4 Hz, 1 H) 1.85 - 1.98 (m, 2 H) 2.29 - 2.40 (m, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.2, 5.4 Hz, 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 5.13 - 5.33 (m, 2 H) 6.31 (s, 1 H) 6.36 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.39 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 13.74 (s, 1 H). LC-MS 503.1 $[M-H]^-$, 505.2 $[M+H]^+$, RT 1.34 min.

Paso 9: 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (5.24 g, 10.39 mmol) en DCM (100 mL) se añadió MnO_2 (10.0 g+10.0 g+5.0 g, 103 mmol +103 mmol +52 mmol) activado en 3 porciones a intervalos de 30 min. La reacción fue monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio MnO_2 fue filtrado y lavado con DCM. El licor matriz fue concentrado dando producto como espuma de color rojo oscuro (4.30 g, 73% 3 pasos) que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.55 (td, *J*=13.6, 6.6 Hz, 1 H) 1.90 - 2.10 (m, 2 H) 2.20 - 2.33 (m, 1 H) 2.64 (dd, *J*=13.1, 5.8 Hz, 1 H) 3.03 (dd, *J*=14.0, 5.5 Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.13 (s, 3 H) 5.19 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.39 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 6.26 (s, 1 H) 6.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.20 (s, 2 H) 7.56 (s, 1 H) 9.90 (s, 1 H) 13.97 (s, 1 H) 15.93 (s, 1 H). LC-MS 501.1 $[M-H]^-$ RT 1.47 min.

Paso 10-11: 4-hidroxi-9-metil-10-((metilamino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (350 mg, 0.70 mmol) en dicloroetano (6 mL) se añadió solución $MeNH_2$ (2M THF, 0.70 mL, 1.40 mmol) seguido por AcOH (85 µL, 1.44 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, $NaBH(OAc)_3$ (220 mg, 1.03 mmol) se añadió. La reacción fue agitada a temperatura ambiente 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue

141

completamente consumido. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (228.3 mg, 52%).

Al producto (228.3 mg, 0.36 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (2.0 mL) seguido por TFA (2.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (125.2 mg, 86%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 - 2.22 (m, 2 H) 2.60 - 2.67 (m, 3 H) 2.68 - 2.78 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.85 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.22 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 366.8 $[M-H]^-$, 368.8 $[M+H]^+$, RT 0.81 min.

Ejemplo 23

10-((ciclobutilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 23)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 90 mg, 0.19 mmol) en dicloroetano (1.5 mL) se añadió ciclobutilamina (25 µL, 0.29 mmol) seguido por AcOH (20 µL, 0.33 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 0.33 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (4 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (86.3 mg, 69%).

Al producto (86.3 mg, 0.13 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.9 mL) seguido por TFA (0.9 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (42.1 mg, 74%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 - 1.89 (m, 2 H) 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.15 - 2.32 (m, 4 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.75 - 3.82

KA2

(m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.31 (br. s., 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.53 (br. s, 2 H) 12.91 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 406.3 $[M-H]^-$, 408.3 $[M+H]^+$, RT 0.85 min.

Ejemplo 24

10-(azetidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 24)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 350 mg, 0.70 mmol) en dicloroetano (6 mL) se añadió clorhidrato de azetidina (100 mg, 1.06 mmol) seguido por NEt_3 (160 µL, 1.15 mmol). La mezcla fue agitada por 5 min a temperatura ambiente, entonces se añadió AcOH (70 µL, 1.17 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (260 mg, 1.23 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente y monitoreada por LC/MS. Después de 4 h, permanecía una cantidad significativa de material de inicio. Adicional clorhidrato de azetidina (100 mg, 1.06 mmol), NEt_3 (160 µL, 1.15 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (260 mg, 1.23 mmol) fueron añadidos a la mezcla de reacción con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después el material de inicio fue completamente consumido, el dicloroetano fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (249.4 mg, 54%).

Al producto (249.4 mg, 0.38 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (2.0 mL) seguido por TFA (2.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (140.0 mg, 86%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.28 - 2.47 (m, 4 H) 2.64 - 2.76 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.84 (s, 3 H) 3.99 - 4.08 (m, 2 H) 4.09 - 4.19 (m, 2 H) 4.66 (d, J=5.0 Hz, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 10.86 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 392.1 $[M-H]^-$, 394.4 $[M+H]^+$, RT 0.85 min.

143

Ejemplo 25

10-((etilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 25)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 126.0 mg, 0.25 mmol) en dicloroetano (2.0 mL) se añadió clorhidrato de etilamina (31 mg, 0.38 mmol) seguido por NEt_3 (55 µL, 0.39 mmol). La mezcla fue agitada por 5 min a temperatura ambiente, entonces AcOH (25 µL, 0.42 mmol) se añadió seguido por una solución $EtNH_2$ (2M THF, 0.20 mL, 0.40 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.42 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por ~2 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (6 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (110.0 mg, 68%).

Al producto (110.0 mg, 0.17 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.10 mL) seguido por TFA (1.10 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (59.4 mg, 83%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 2.09 (quin, *J*=6.3 Hz, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 3.06 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.85 (s, 3 H) 4.39 - 4.44 (m, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.25 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 380.2 $[M-H]^-$, 382.1 $[M+H]^+$, RT 0.82 min.

Ejemplo 26

4-hidroxi-10-((isopropilamino)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 26)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 170 mg, 0.34 mmol) en dicloroetano (3.0 mL) se añadió isopropilamina (60 µL, 0.70 mmol) seguido por AcOH (41 µL, 0.68 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (110 mg, 0.52 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. LC/MS indicó el consumo completo del aldehído inicial. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en

MeOH (6 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (123.0 mg, 55%).

Al producto (123.0 mg, 0.19 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.10 mL) seguido por TFA (1.10 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido incoloro (63.7 mg, 79%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (d, *J*=6.3 Hz, 6 H) 2.09 (quin, *J*=6.5 Hz, 2 H) 2.66 - 2.76 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.43 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.12 (br. s., 2 H) 12.90 (s, 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 394.2 $[M-H]^-$, RT 0.85 min.

Ejemplo 27

10-((tert-butilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 27)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 170 mg, 0.34 mmol) en dicloroetano (3.0 mL) se añadió tert-butilamina (72 µL, 0.68 mmol) seguido por AcOH (41 µL, 0.68 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (110 mg, 0.52 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. LC/MS indicó que permanecía algún material de inicio. Adicional tert-butilamina (36 µL, 0.34 mmol), AcOH (20 µL, 0.33 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (50 mg, 0.24 mmol) fueron añadidos a la mezcla de reacción, con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de que el consumo completo del material inicial fue observado, el dicloroetano fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (102.5 mg, 45%).

Al producto (102.5 mg, 0.15 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue

filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido incoloro (60.7 mg, 89%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 2.09 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.85 (s, 3 H) 4.40 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.11 (br. s, 2 H) 12.91 (s, 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 408.2 $[M-H]^-$, RT 0.86 min.

Ejemplo 28

4-hidroxi-10-((4-hidroxipiperidina-1-il)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 28)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió piperidina-4-ol (50 mg, 0.5 mmol) seguido por AcOH (20 µL, 0.35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de una solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (22 mg, 21% en 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 - 1.81 (m, 2 H) 1.93 - 2.00 (m, 2 H) 2.06 - 2.15 (m, 3 H) 2.67 - 2.77 (m, 3 H) 3.02 - 3.11 (m, 1 H) 3.21 - 3.31 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.89 (d, *J*=7.96 Hz, 3 H) 3.93 - 3.97 (m, 1 H) 4.53 - 4.64 (m, 2 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 7.54 - 7.59 (s, 1 H) 7.82 - 7.86 (s, 1 H) 12.86 - 12.92 (s, 1 H) 13.84 - 13.88 (s, 1 H).. LC-MS: 438.2 $[M+H]^+$, RT 0.84 min.

Ejemplo 29

10-((4-aminopiperidina-1-il)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 29)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió tert-butil piperidina-4-

146

ilcarbamato (100 mg, 0.5 mmol) seguido por AcOH (20 µL, 0.35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de una solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (31 mg, 30% en 2 pasos) como sal de diclorhidrato.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.97 - 2.17 (m, 5 H) 2.67 - 2.78 (m, 2 H) 3.09 - 3.22 (m, 1 H) 3.42 - 3.49 (m, 5 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.91 (s, 4 H) 4.51 - 4.61 (m, 2 H) 6.91 - 6.99 (s, 1 H) 7.53 - 7.61 (s, 1 H) 7.82 - 7.87 (s, 1 H) 12.87 - 12.94 (s, 1 H) 13.82 - 13.89 (m, 1 H).. LC-MS: 437.4 $[M+H]^+$, RT 0.79 min.

Ejemplo 30

10-((4-(dimetilamino)piperidina-1-il)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 30)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió *N,N*-dimetilpiperidina-4-amina (60 µL, 0.5 mmol) seguido por AcOH (20 µL, 0.35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol). La reacción fue entonces agitada a temperatura ambiente 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de una solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado

con Et_2O. El producto fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (88 mg, 80% en 2 pasos) como sal de diclorhidrato.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 - 2.15 (m, 2 H) 2.16 - 2.30 (m, 5 H) 2.71 (br. s, 6 H) 2.78 - 2.84 (m, 1 H) 2.84 - 2.95 (m, 2 H) 3.35 - 3.46 (m, 4 H) 3.91 (s, 4 H) 4.56 - 4.66 (m, 2 H) 6.91 - 6.97 (s, 1 H) 7.54 - 7.60 (s, 1 H) 7.82 - 7.87 (s, 1 H).
LC-MS: 465.5 $[M+H]^+$, RT 0.89 min.

Ejemplo 31

10-((3-aminopiperidina-1-il)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 31)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió tert-butil piperidina-3-ilcarbamato (100 mg, 0.5 mmol) seguido por AcOH (20 µL, 0.35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol). La reacción fue entonces agitada a temperatura ambiente 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y entonces monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de una solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (40 mg, 38% en 2 pasos) como sal de diclorhidrato.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 2.67 - 2.77 (m, 2 H) 2.95 - 3.10 (m, 2 H) 3.45 - 3.62 (m, 4 H) 3.64 - 3.77 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.99 - 4.22 (m, 3 H) 4.65 - 4.80 (m, 2 H) 6.91 - 7.01 (s, 1 H) 7.55 - 7.61 (s, 1 H) 7.81 - 7.87 (s, 1 H) 8.40 - 8.48 (s, 1 H).. LC-MS: 437.4 $[M+H]^+$, RT 0.74 min.

Ejemplo 32

10-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 32)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió ciclopropilmetanamina (50 µL, 0.5 mmol) seguido por AcOH (20 µL, 0.35 mmol). Después de agitar a temperatura

148

ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de una solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color beige (38 mg, 40% en 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.42 (d, J=5.60 Hz, 2 H) 0.58 - 0.66 (m, 2 H) 1.13 - 1.23 (m, 1 H) 2.04 - 2.16 (m, 2 H) 2.68 - 2.76 (m, 1 H) 2.89 - 2.99 (m, 2 H) 3.44 - 3.57 (m, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.40 - 4.48 (m, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.34 - 9.43 (s, 1 H) 12.86 - 12.97 (s, 1 H) 13.80 - 13.89 (s, 1 H). LC-MS: 406.2 $[M-H]^-$, RT 0.89 min.

Ejemplo 33

4-hidroxi-9-metil-10-(((1-metilciclopropil)amino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 33)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió 1-metilciclopropanamina clorhidrato (60 mg, 0.5 mmol) seguido por AcOH (20 µL, 0.35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0.36 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído de inicio fue completamente consumido. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de una solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado

149

con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color beige (32 mg, 33% en 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.69 - 0.78 (m, 2 H) 1.18 (s, 2 H) 1.53 (s, 3 H) 2.04 - 2.16 (m, 2 H) 2.52 - 2.54 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.49 - 4.58 (m, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.47 - 9.57 (s, 1 H) 12.87 - 12.95 (s, 1 H). LC-MS: 406.2 $[M-H]^-$, RT 0.89 min.

Ejemplo 34

10-((bencilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 34)

A una solución de un 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 212 mg, 0.42 mmol) en dicloroetano (4.5 mL) se añadió bencilamina (60 µL, 0.55 mmol) seguido por AcOH (40 µL, 0.67 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (150 mg, 0.71 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (130.0 mg, 44%).

Al producto (130.0 mg, 0.18 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.3 mL) seguido por TFA (1.3 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido amarillo pálido (80.3 mg, 91%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 3.50 (br. s., 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.27 (br. s., 2 H) 4.38 - 4.48 (m, 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.40 - 7.49 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H) 7.60 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 9.79 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 442.1 $[M-H]^-$, 444.2 $[M+H]^+$, RT 1.09 min.

Ejemplo 35

10-(aminometil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 35)

Una solución de 10-((bencilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(51.0 mg, 0.11 mmol) en MeOH (5.0 mL) fue hidrogenada sobre $Pd(OH)_2/C$ (20%, 20 mg) a 1 atm de H_2 por 2.5 h. Después del consumo completo del material inicial, el catalizador fue filtrado

150

y lavado con MeOH (5 mL) y TFA (2 mL). El licor matriz fue concentrado y el residuo fue tratado con solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL). La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido amarillo pálido (28.8 mg, 70%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.0 Hz, 2 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 3.44 - 3.65 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.32 (br. s., 2 H) 6.70 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 8.50 (br. s., 3 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 352.1 $[M-H]^-$, 354.2 $[M+H]^+$, RT 0.69 min.

Ejemplo 36

10-((ciclopropilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 36)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120.0 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió bencilamina (35 µL, 0.55 mmol) seguido por AcOH (30 µL, 0.52 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (100.0 mg, 0.47 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El dicloroetano fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (91.4 mg, 58%).

Al producto (91.4 mg, 0.14 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.9 mL) seguido por TFA (0.9 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (48.6 mg, 81%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78 (q, J=6.5 Hz, 2 H) 0.94 - 1.00 (m, 2 H) 2.09 (quin, J=6.3 Hz, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 3.45 - 3.64 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.51 (br. s., 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 9.65 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 392.1 $[M-H]^-$, 394.1 $[M+H]^+$, RT 1.02 min.

Ejemplo 37

10-(((ciclobutilmetil)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 37)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió clorhidrato de

ciclobutilmetanamina (45.0 mg, 0.37 mmol) seguido por NEt_3 (55.0 µL, 0.39 mmol). La mezcla fue agitada por 5 min a temperatura ambiente, entonces se añadió AcOH (25 µL, 0.43 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (90.0 mg, 0.42 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (79.3 mg, 48%).

Al producto (79.3 mg, 0.12 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.8 mL) seguido por TFA (0.8 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido amarillo pálido (45.0 mg, 85%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 - 1.93 (m, 4 H) 2.08 (s, 4 H) 2.65 - 2.80 (m, 3 H) 3.06 (q, *J*=6.3 Hz, 2 H) 3.63 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.38 (br. s., 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.27 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 420.1 $[M-H]^-$, 422.2 $[M+H]^+$, RT 1.06 min.

Ejemplo 38

4-hidroxi-9-metil-10-((((2-metilciclopropil)metil)amino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 38)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió (2-metilciclopropil)metanamina clorhidrato (45.0 mg, 0.37 mmol) seguido por NEt_3 (55.0 µL, 0.39 mmol). La mezcla fue agitada por 5 min a temperatura ambiente, entonces se añadió AcOH (25 µL, 0.43 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (90.0 mg, 0.42 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (83.0 mg, 51%).

Al producto (83.0 mg, 0.12 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.8 mL) seguido por TFA (0.8 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo

presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido amarillo pálido (45.0 mg, 81%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.34 - 0.42 (m, 1 H) 0.56 (dt, *J*=8.6, 4.4 Hz, 1 H) 0.73 - 0.92 (m, 2 H) 1.04 (d, *J*=5.7 Hz, 3 H) 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.64 - 2.78 (m, 2 H) 2.83 - 3.01 (m, 2 H) 3.58 (br. s., 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.33 - 4.48 (m, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.39 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 420.1 $[M-H]^-$, 422.2 $[M+H]^+$, RT 1.08 min.

Ejemplo 39

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-(((piridina-4-ilmetil)amino)metil)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 39)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120.0 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió piridina-4-ilmetanamina (30 µL, 0.30 mmol) seguido por AcOH (20 µL, 0.35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (85.0 mg, 0.40 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA (26.0 mg, 15%).

Al producto (26.0 mg, 0.04 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.3 mL) seguido por TFA (0.3 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (11.0 mg, 62%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 3.80 - 3.84 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.42 - 4.47 (m, 2 H) 4.48 - 4.53 (m, 2 H) 6.88 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.93 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 8.80 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 10.27 (br. s., 2 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 443.2 $[M-H]^-$, 445.2 $[M+H]^+$, RT 0.99 min.

153

Ejemplo 40

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-(piperidina-1-ilmetil)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 40)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió piperidina (47 µL, 0.48 mmol) seguido por AcOH (34 µL, 0.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (5.0 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (22.0 mg, 20%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 - 1.91 (m, 6 H) 2.09 (m, 2 H) 2.70 (m, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 3.43 (m, 4 H, traslape de solvente) 3.90 (s, 3 H) 4.54 (m, 2 H) 6.94 (br. s., 1 H) 7.55 (br. s., 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.68 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H).. LC-MS 420.2 $[M-H]^-$, 422.2 $[M+H]^+$, RT 0.82 min.

Ejemplo 41

4-hidroxi-9-metil-10-(morfolinometil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 41)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió morfolina (41 µL, 0.48 mmol) seguido por AcOH (34 µL, 0.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (5.0 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea

que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (40.0 mg, 39%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96 - 2.15 (m, 2 H) 2.59 - 2.79 (m, 2 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 3.28 - 3.62 (m, 4 H) 3.76 - 4.04 (m, 7 H) 4.62 (br. s., 2 H) 6.95 (br. s., 1 H) 7.56 (br. s., 1 H) 7.82 (s, 1 H) 11.54 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H) . LC-MS 422.2 $[M-H]^-$, 424.2 $[M+H]^+$, RT 0.80 min.

Ejemplo 42

4-hidroxi-9-metil-10-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 42)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió 1-metil piperazina (47 µL, 0.48 mmol) seguido por AcOH (34 µL, 0.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (5.0 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (75.2 mg, 70%) como sal de diclorhidrato.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 - 2.15 (m, 3 H) 2.61 - 2.73 (m, 2 H) 2.74 - 2.86 (m, 2 H) 3.22 - 3.69 (m, 9 H, traslape de solvente) 3.87 (br. s., 3 H) 3.96 - 4.01 (m, 2 H) 6.75 - 6.79 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.78 (br. s., 1 H) 9.47 - 9.83 (m, 2 H) 12.92 (s, 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 435.2 $[M-H]^-$, 437.3 $[M+H]^+$, RT 0.83 min.

155

Ejemplo 43

10-((dietilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 43)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió dietil amina (50 µL, 0.48 mmol) seguido por AcOH (34 µL, 0.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (5.0 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (8.5 mg, 7%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (t, *J*=6.78 Hz, 6 H) 1.96 - 2.23 (m, 2 H) 2.51 (s, 2 H) 2.57 - 2.86 (m, 2 H) 3.06 - 3.25 (m, 4 H) 3.90 (d, *J*=3.15 Hz, 3 H) 4.59 (br. s., 2 H) 6.82 - 7.02 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 10.11 (s, 1 H) 12.71 - 13.04 (m, 1 H) 13.85 (s, 1 H) . LC-MS 408.2 $[M-H]^-$, 410.2 $[M+H]^+$, RT 0.80 min.

Ejemplo 44

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-((propilamino)metil)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 44)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió propil amina (40 µL, 0.48 mmol) seguido por AcOH (34 µL, 0.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (5.0 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (24.6 mg, 24%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.53 - 1.85 (m, 2 H) 1.92 - 2.21 (m, 2 H) 2.56 - 2.83 (m, 2 H) 2.81 - 3.11 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.35 (br. s., 2 H) 12.92 (s, 1 H) 13.85 (s, 1 H) .. LC-MS 394.2 $[M-H]^-$, 396.3 $[M+H]^+$, RT 0.82 min.

Ejemplo 45

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-((prop-2-in-1-ilamino)metil)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico(Cpd 45)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2.5 mL) se añadió propargil amina (30 µL, 0.48 mmol) seguido por AcOH (34 µL, 0.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (5.0 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color rosa pálido (29.0 mg, 31%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.01 - 2.18 (m, 2 H) 2.62 - 2.80 (m, 2 H) 3.43 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.77 - 3.89 (m, 4 H) 4.00 (br. s., 2 H) 4.48 (br. s., 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.59 - 10.20 (m, 2 H) 12.77 - 13.03 (m, 1 H) 13.62 - 14.00 (m, 1 H) LC-MS 390.1 $[M-H]^-$, 392.2 $[M+H]^+$, RT 0.80 min.

Ejemplo 46

(R)-10-((3-fluoropirrolidina-1-il)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 46)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió (R)-3-fluoro pirrolidina clorhidrato (63 mg, 0.50 mmol) seguido por NEt_3 (70 µL, 0.50 mmol). La mezcla fue agitada por 5 min a temperatura ambiente, entonces se añadió AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido de color blanco pálido (51 mg, 46% rendimiento total).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98 - 2.15 (m, 2 H) 2.15 - 2.41 (m, 2 H) 2.45 - 2.60 (m, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 3.45 - 3.70 (m, 3 H) 3.70 - 3.85 (m, 1 H) 3.85 - 3.95 (m, 3 H) 4.70 (br. s., 2 H) 5.38 - 5.58 (m, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 11.19 (br. s., 1 H) 11.57 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 424.1 $[M-H]^-$, 426.2 $[M+H]^+$, RT 0.99 min.

Ejemplo 47

10-((3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 47)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió *N, N*-dimetilaminopirrolidina (70 µL, 0.55 mmol) seguido por AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y

158

monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto fue obtenido como un sólido amarillo pálido (67 mg, 53% rendimiento total) como sal de diclorhidrato.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.10 - 2.27 (m, 2 H) 2.45 (br. s., 2 H) 2.65 (br. s., 2 H) 2.79 (br. s., 2 H) 2.97 (br. s., 6 H) 3.64 – 4.05 (m, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.21 (br. s., 2 H) 4.75 (br. s., 2 H) 6.95 (br. s., 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.82 (br. s., 1 H). LC-MS 449.2 $[M-H]^-$, 451.2 $[M+H]^+$, RT 0.97 min.

Ejemplo 48

10-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 48)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió solución Me_2NH (2M THF, 0.30 mL, 0.60 mmol) seguido por AcOH (70 µL, 0.50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto sal HC1 fue obtenido como un sólido amarillo (53 mg, 53% rendimiento total).

159

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 2.45 - 2.57 (m, 2 H) 2.71 (br. s., 2 H) 2.79 (s, 6 H) 3.88 (s, 3 H) 4.58 (s, 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 10.53 (br. s., 1 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 380.1 $[M-H]^-$, 382.1 $[M+H]^+$, RT 0.97 min.

Ejemplo 49

(S)-10-((3-aminopirrolidina-1-il)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 49)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió (S)-tert-butil pirrolidina-3-ilcarbamato (95 mg, 0.51 mmol) seguido por NEt_3 (70 µL, 0.50 mmol). La mezcla fue agitada por 5 min a temperatura ambiente, entonces se añadió AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material de inicio se consumió completamente. El dicloroetano fue entonces removido y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para dar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.0 mL). La mezcla fue calentada a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA fue removido bajo presión reducida. Adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. El producto fue obtenido como un sólido de color blanco pálido (63 mg, 53% rendimiento total) como sal de diclorhidrato.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 2.14 - 2.43 (m, 2 H) 2.45 - 2.60 (m, 2 H) 2.71 (br. s., 2 H) 3.45 - 3.85 (m, 4 H) 3.92 (s, 3 H) 4.11 (br. s., 1 H) 4.70 - 4.91 (m, 2 H) 6.92 (br. s., 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.48 (br. s., 2 H) 8.63 (br. s., 1 H) 11.41 (br. s., 1 H) 11.78 (br. s., 1 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H).. LC-MS 421.1 $[M-H]^-$, 423.2 $[M+H]^+$, RT 0.88 min.

Ejemplo 50

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(pirrolidina-1-ilometilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 50)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió pirrolidina (50 µL, 0.60

160

mmol) seguido de AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente por 10 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material inicial se consumió completamente. Luego se removió el dicloroetano y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para crear una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y purificada directamente por el preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido de TFA (1.0 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA fue removido bajo presión reducida. La adición de solución HC1 (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo aceitoso resultó en formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lavó con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color blanco pálido (54 mg, 51% rendimiento global).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 - 2.00 (m, 2 H) 2.00 - 2.15 (m, 4 H) 2.48 - 2.55 (m, 2 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 3.14 - 3.23 (m, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.67 (br. s., 2 H) 6.91 (br. s., 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.70 (br. s., 1 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 406.2 $[M-H]^-$, 408.2 $[M+H]^+$, RT 0.99 min.

Ejemplo 51

4-hidroxi-10-((3-hidroxipirrolidina-1-ilo)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 51)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2 mL) se agregó pirrolidina-3-ol (40 µL, 0.49 mmol) seguido de AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente por 10 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material inicial se consumió completamente. Luego se removió el dicloroetano y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para crear una mezcla homogénea que fue filtrada a través de un filtro de micrón PTFE y purificada directamente por el preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido de TFA (1.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA fue removido bajo presión reducida. La adición de solución HC1 (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo aceitoso resulto en formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante se filtró y

161

se lavó con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color blanco pálido (50 mg, 45% rendimiento global).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.80 - 1.91 (m, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.01 - 2.16 (m, 3 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.71 (br. s., 2 H) 3.11 (d, *J*=11.66 Hz, 1 H) 3.27 - 3.35 (m, 1 H) 3.47 - 3.63 (m, 2 H) 3.84 - 3.92 (m, 3 H) 4.40 - 4.51 (m, 1 H) 4.60 - 4.75 (m, 2 H) 5.40 - 5.65 (m, 1 H) 6.89 - 6.95 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.71 (br. s., 1 H) 11.03 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 422.2 $[M-H]^-$, 424.2 $[M+H]^+$, RT 0.77 min.

Ejemplo 52

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(((piridino-3-ilometilo)amino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 52)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (Ejemplo 22, paso 9, 120 mg, 0.24 mmol) en dicloroetano (2 mL) se agregó piridino-3-ilometanamina (50 µL, 0.49 mmol) seguido de AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente por 10 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y monitoreada por LC/MS hasta que el material inicial se consumió completamente. Luego se removió el dicloroetano y el residuo fue disuelto en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para crear una mezcla homogénea que fue filtrada a través de un filtro de micrón PTFE y purificada directamente por el preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido de TFA (1.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 12 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA fue removido bajo presión reducida. La adición de solución HC1 (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo aceitoso resulto en formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lavó con Et_2O. La sal producto de HCl se obtuvo como un sólido de color rosado pálido (51 mg, 44% rendimiento global).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 2.49 - 2.53 (m, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.39 (br. s., 2 H) 4.50 (br. s., 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.61 - 7.71 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.24 (d, *J*=7.25 Hz, 1 H) 8.71 (dd, *J*=5.04, 1.26 Hz, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.90 (br. s., 2 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.83 (br. s., 1 H). LC-MS 443.2 $[M-H]^-$, 445.3 $[M+H]^+$, RT 0.96 min.

162

Ejemplo 53

9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 53)

Paso 1: metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxiloato

N-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-iloideno)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina crudo (Ejemplo 22, paso 5, 2.24 g, 4.42 mmol) y dimetilo 2-(metoximetiloeno)malonato (1.20 g, 7.46 mmol) fueron mezclados juntos en Ph_2O (10 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor pre-calentado a 200 °C y se calentó por 15 min después de observar el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó por cromatografía en columna (hexanos seguido de EtOAc/hexanos 0-80% gradiente) para proporcionar el producto como una espuma de color amarillo (1.007 g, 37% 2 pasos) LC-MS 617.6 $[M+H]^+$, RT 1.73 min.

Paso 2: metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxiloato

A una solución de metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxiloato (1.007 g, 1.63 mmol) en TF (6 mL) se agregó solución TBAF (1M TF, 2.50 mL, 2.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h hasta que el material inicial se consumió completamente. El TF se eliminó y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (MeOH/DCM, 0-5% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo con rendimiento casi cuantitativo (0.80 g).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.86 - 2.10 (m, 3 H) 2.30 - 2.42 (m, 2 H) 2.60 (dd, *J*=13.1, 5.8 Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.80 (s, 2 H) 5.28 - 5.37 (m, 2 H) 6.24 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.33 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 6.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H). LC-MS 503.5 $[M+H]^+$, RT 1.18 min.

Paso 3: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico

A una suspensión de metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxiloato (0.80 g, 1.60 mmol) en TF (6 mL) se agregó solución LiOH (1M H_2O, 3.0 mL, 3.0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h, después se acidificó con 1M HCl a pH~2. El producto se extrajo con DCM (2x50 mL). Los orgánicos combinados

se secaron sobre Na_2SO_4 y se removió DCM para proporcionar un producto como un sólido de color amarillo con rendimiento casi cuantitativo (0.75 g) LC-MS 489.5 $[M+H]^+$, RT 1.20 min.

Paso 4: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (0.75 g, 1.54 mmol) en DCM (15 mL) se agregó MnO_2 activado (1.5 g+1.5 g+0.75 g, 15.5 mmol +15.5 mmol +7.75 mmol) en 3 porciones a intervalos de 30 min. La reacción fue monitoreada por medio de LC/MS. Después del consumo completo del material inicial MnO_2 fue filtrada y lavada con DCM. El licor matriz se concentró proporcionando el producto como espuma de color rojo oscuro (0.638 g, 80% 3 pasos) la cual fue usada en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 487.0 $[M+H]^+$, RT 1.31 min.

Pasos 5-6: 9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3- ácido carboxiloico (128 mg, 0.26 mmol) en dicloroetano (2 mL) se agregó solución $MeNH_2$ (2M TF, 0.50 mL, 1.0 mmol) seguido de AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente por 10 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h y monitoreada por LC/MS. El material inicial permaneció en la mezcla de reacción después de 4 h. Se agregó solución $MeNH_2$ (2M TF, 0.50 mL, 1.0 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol) adicionales y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se removió el dicloroetano y el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL). La solución se filtró a través de un filtro de micrón PTFE, luego purificada por medio del preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (77.8 mg, 48%).

A una solución del producto (77.8 mg, 0.13 mmol) obtenido anteriormente en DCM (1 mL) se agregó i-Pr_3SiH (0.50 mL) seguido de TFA (0.50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el DCM y TFA se removieron bajo presión reducida. La adición de solución HC1 (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resulto en formación de precipitado. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color amarillo (38.6 mg, 79%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.13 (br. t, J= 6.8 Hz, 2 H) 2.23 - 2.41 (m, 2 H) 2.61 - 2.65 (m, 3 H) 2.66 - 2.72 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.79 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 13.39 (br. s., 1 H) 15.05 (br. s., 1 H). LC-MS 350.5 $[M-H]^-$, 352.5 $[M+H]^+$, RT 0.46 min.

Ejemplo 54

10-((etiloamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 54)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (Ejemplo 53, paso 4, 128.0 mg, 0.26 mmol) en dicloroetano (2.0 mL) se agregó clorhidrato de etiloamina (31 mg, 0.38 mmol) seguido NEt_3 (55 µL, 0.39 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, luego se agregó AcOH (30 µL, 0.50 mmol), seguido de una solución $EtNH_2$ (2M TF, 0.20 mL, 0.40 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente por 5 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h y monitoreada por LC/MS. El material inicial permaneció en la mezcla de reacción después de 4 h. Se agregó solución $EtNH_2$ (2M TF, 0.20 mL, 0.40 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol) adicionales y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. El dicloroetano fue removido, el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL) y se agregaron varias gotas de TFA. La mezcla homogénea resultante se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y purificada directamente por el preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (74.6 mg, 45%).

A una solución del producto (74.6 mg, 0.12 mmol) obtenido anteriormente en DCM (1 mL) se agregó i-Pr_3SiH (0.50 mL) seguido de TFA (0.50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el DCM y TFA se removieron bajo presión reducida. La adición de una solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resulto en la formación de un precipitado. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color amarillo (38.5 mg, 81%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 2.13 (br. t, J=6.8 Hz, 2 H) 2.24 - 2.38 (m, 2 H) 2.65 - 2.72 (m, 2 H) 3.01 - 3.14 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.44 (br. s., 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 2 H) 13.40 (br. s., 1 H) 15.06 (br. s., 1 H). LC-MS 364.6 $[M-H]^-$, 366.5 $[M+H]^+$, RT 0.47 min.

Ejemplo 55

10-((isopropiloamina)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 55)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (Ejemplo 53, paso 4, 128 mg, 0.26 mmol) en dicloroetano (2 mL) se agregó isopropiloamina (45 µL, 0.53 mmol) seguido de AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente por 10 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol). La reacción se agitó a temperatura

ambiente por 4 h y monitoreada por LC/MS. El material inicial permaneció en la mezcla de reacción después de 4 h. Se agregó isopropiloamina (45 µL, 0.53 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol) adicionales y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El dicloroetano fue removido, el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL) y la solución se filtró a través de un filtro de micrón PTFE, luego purificada por medio del preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (84.2 mg, 50%).

A una solución del producto (84.2 mg, 0.13 mmol) obtenido anteriormente en DCM (1 mL) se agregó i-Pr_3SiH (0.50 mL) seguido de TFA (0.50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el DCM y TFA se removieron bajo presión reducida. La adición de solución HC1 (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resulto en formación de precipitado. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color amarillo (42.9 mg, 79%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (d, *J*=6.3 Hz, 6 H) 2.13 (br. t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.22 - 2.42 (m, 2 H) 2.68 (m, 2 H) 3.41 - 3.51 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.42 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 13.41 (br. s., 1 H) 15.06 (br. s., 1 H). LC-MS 378.6 $[M-H]^-$, 380.5 $[M+H]^+$, RT 0.48 min.

Ejemplo 56

10-((tert-butiloamina)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 56)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (Ejemplo 53, paso 4, 128 mg, 0.26 mmol) en dicloroetano (2 mL) se agregó tert-butiloamina (55 µL, 0.52 mmol) seguido de AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente por 10 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h y monitoreada por LC/MS. El material inicial permaneció en la mezcla de reacción después de 4 h. Adicionalmente se agregó tert-butiloamina (55 µL, 0.52 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El dicloroetano fue removido, el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL), y la solución se filtró a través de un filtro de micrón PTFE, luego purificada por medio del preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (81.2 mg, 47%).

A una solución del producto (81.2 mg, 0.12 mmol) obtenido anteriormente en DCM (1 mL) se agregó i-Pr_3SiH (0.50 mL) seguido de TFA (0.50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el DCM y TFA se removieron bajo presión reducida. La adición de solución HC1 (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resulto en formación de precipitado. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color amarillo (43.9 mg, 83%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 2.13 (br. t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.21 - 2.39 (m, 2 H) 2.64 - 2.72 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.40 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 2 H) 13.42 (br. s., 1 H) 15.06 (br. s., 1 H). LC-MS 392.6 $[M-H]^-$, 394.5 $[M+H]^+$, RT 0.49 min.

Ejemplo 57

10-(azetidina-1-ilmetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 57)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (Ejemplo 53, paso 4, 128.0 mg, 0.26 mmol) en dicloroetano (2.0 mL) se agregó azetidina clorhidrato (36 mg, 0.38 mmol) seguido de NEt_3 (55 µL, 0.39 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se agregaron AcOH (25 µL, 0.42 mmol) seguido de $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h y monitoreada por LC/MS. El material inicial permaneció en la mezcla de reacción después de 4 h. Se agregó azetidina clorhidrato (36 mg, 0.38 mmol), NEt_3 (55 µL, 0.39 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol) adicionales y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se removió el dicloroetano, el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL) y la solución se filtró a través de un filtro de micrón PTFE, luego purificada por medio del preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (87.7 mg, 52%).

A una solución del producto (87.7 mg, 0.14 mmol) obtenido anteriormente en DCM (1 mL) se agregó i-Pr_3SiH (0.50 mL) seguido de TFA (0.50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el DCM y TFA se removieron bajo presión reducida. La adición de solución HC1 (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resulto en formación de precipitado. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color amarillo (44.3 mg, 78%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.13 (br. t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 2.22 - 2.46 (m, 4 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.00 - 4.09 (m, 2 H) 4.09 - 4.20 (m, 2 H) 4.65 (br. s., 1 H) 6.83 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 10.76 (br. s., 1 H) 13.37 (br. s., 1 H) 14.91 - 15.22 (m, 1 H). LC-MS 376.6 $[M-H]^-$, 378.5 $[M+H]^+$, RT 0.47 min.

Ejemplo 58

4-hidroxi-10-metilo-11-((metiloamina)metilo)-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]cicloocta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 58)

Paso 1: 1-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-6-vinilo-1H-indol-5-ilo)hex-5-en-1-ol

A una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehído (Ejemplo 19, paso 6, 5.20 g, 15.77 mmol) en TF (35 mL) a -78 °C se agregó 4-pentenilomagnesio bromuro (0.5M en 2-Me-TF, 45.0 mL, 22.5 mmol) por goteo sobre

~15 min. La reacción se agitó a -78 °C por 10 min y lentamente se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 2 h. LC/MS mostraron consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y luego la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 30 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3x80 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y secado sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto como un aceite de color amarillo pálido (6.25 g, cant.) en rendimiento casi cuantitativo. El producto fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 3 H) 0.08 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.41 - 1.51 (m, 1 H) 1.55 - 1.73 (m, 1 H) 1.78 - 1.88 (m, 2 H) 2.07 - 2.13 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 4.94 (ddt, *J*=10.3, 2.1, 1.2, 1.2 Hz, 1 H) 5.01 (dq, *J*=17.0, 1.8 Hz, 1 H) 5.09 (t, *J*=6.5 Hz, 1 H) 5.29 (dd, *J*=10.7, 1.6 Hz, 1 H) 5.65 (dd, *J*=17.2, 1.7 Hz, 1 H) 5.81 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.7, 6.7 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 7.24 (dd, *J*=17.7, 11.0 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). LC-MS 400.4 $[M+H]^+$, RT 1.80 min.

Paso 2: 5-(1-(tert-butilodimetilosililooxi)hex-5-enilo)-2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-6-vinilo-1H-indol

A una solución de 1-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-6-vinilo-1H-indol-5-ilo)hex-5-en-1-ol (6.25 g, 15.64 mmol) en DCM (65 mL) a temperatura ambiente se agregó imidazole (1.90 g, 27.91 mmol) seguido de TBSCl (3.60 g, 23.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo atmósfera inerte. Imidazole (0.70 g, 10.30 mmol) y TBSCl (1.30 g, 8.63 mmol) adicionales se agregaron a la mezcla, con agitado por 6 h para llevar la reacción a su finalización. La reacción se lavó con agua (60 mL) luego NaCl (acuosa saturada, 60 mL) y secado sobre Na_2SO_4. Se removió el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NEt3 desactivado, elución con hexanos (conteniendo 2% NEt_3) y EtOAc usando 0-10% gradiente. El producto se obtuvo como un aceite amarillento (6.13 g, 76 % 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.18 (s, 3 H) 0.02 (s, 3 H) 0.08 (s, 3 H) 0.09 (s, 3 H) 0.89 (s, 9 H) 0.91 (s, 9 H) 1.35 - 1.46 (m, 1 H) 1.49 - 1.60 (m, 1 H) 1.61 - 1.78 (m, 2 H) 2.01 - 2.07 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 4.92 (br. d, *J*=10.4 Hz, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 2 H) 5.23 (dd, *J*=10.7, 1.6 Hz, 1 H) 5.62 (dd, *J*=17.0, 1.6 Hz, 1 H) 5.73 - 5.83 (m, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 7.27 (dd, *J*=17.0, 11.0 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H). LC-MS 514.5 $[M+H]^+$, RT 1.98 min.

Paso 3: Mezcla de 5-(tert-butilodimetilosililooxi)-2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-ciclooctа[f]indol *y* 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol

A una solución de 5-(1-(tert-butilodimetilosililooxi)hex-5-enilo)-2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-6-vinilo-1H-indol (6.127 g, 11.92 mmol) en tolueno (240 mL, 0.05M) bajo Argón se agregó un catalizador de Grubbs de segunda generación (300 mg, 0.35 mmol, 3 mol%). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h hasta que el material inicial se consumió completamente como se indica por TLC. Después de enfriar

la reacción a temperatura ambiente, el tolueno fue removido bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos, 0-10% gradiente) para proporcionar dos productos inseparables. El material aceitoso obtenido (5.058 g) fue usado directamente en el siguiente paso.

Paso 4: Mezcla de 2-(hidroximetilo)-1-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5-ol *y* 2-(hidroximetilo)-1-metilo-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol

A una solución de la mezcla (5.058 g) obtenida anteriormente en TF (30 mL) se agregó TBAF (1M TF, 32.0 mL, 32.0 mmol). La mezcla reacción se agitó durante 96 h a temperatura ambiente y monitoreada por TLC y LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TF se eliminó y el residuo se repartió entre H_2O (80 mL) y EtOAc (mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x80 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl (acuosa saturada, 80 mL) y secado sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y los dos productos resultantes se separaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 10-60% gradiente) proporcionando 2-(hidroximetilo)-1-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5-ol (0.6234 g, 20%, 2 pasos) y 2-(hidroximetilo)-1-metilo-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol (0.3949 g, 14%, 2 pasos) como sólidos sin color.

2-(hidroximetilo)-1-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5-ol: ^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.35 - 1.48 (m, 1 H) 1.48 - 1.74 (br. m, 4 H) 2.13 (s, 1 H) 2.20 - 2.40 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.80 (s, 2 H) 5.32 (dd, *J*=10.9, 4.3 Hz, 1 H) 5.87 (dt, *J*=12.3, 5.0 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 6.58 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H). LC-MS 258.2 $[M+H]^+$, RT 1.00 min.

Paso 5: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5-ol

A una suspensión de 2-(hidroximetilo)-1-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5-ol (0.6234 g, 2.42 mmol) en DCM (15 mL) se agregó imidazole (0.20 g, 2.94 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C, luego se agregó por goteo una solución de TBSCl (0.40 g, 2.65 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C y lentamente se dejó calentar a temperatura ambiente por 1.5 h.

LC/MS mostró que permaneció ~10% del material inicial, incluyendo la formación de ~10% de un subproducto di-TBS protegido. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (50 mL) y lavada con H_2O (40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y los tres productos fueron separados por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-80% gradiente), proporcionando el producto deseado (0.6987 g, 77%), un subproducto di-TBS (0.0775 g, 7%) y material inicial recuperado (0.0566 g, 9%). El subproducto di-TBS fue protegido usando TBAF y reciclado. El producto deseado 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5-ol se obtuvo (0.7935 g) en 88% rendimiento global. LC-MS 372.3 $[M+H]^+$, RT 1.64 min.

169

Paso 6: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1H-cicloocta[f]indol-5-ol

Una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5-ol (0.7935 g, 2.14 mmol) en EtOAc (10 mL) y DCM (5 mL) fue hidrogenada sobre 10% Pd/C (tipo Degussa, 80 mg) bajo H_2 (1 atm) hasta el consumo completo del material inicial como se indica por LC/MS. Después de 1 h, el catalizador se separó por filtración y el filtrado fue lavado con DCM. El licor matriz se concentró proporcionando el producto como un sólido de color amarillento el cual fue usado directamente en el siguiente paso.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.05 (s, 3 H) 0.09 (s, 3 H) 0.89 - 0.91 (m, 9 H) 1.33 - 1.64 (m, 4 H) 1.83 (br. s, 1 H) 1.96 - 2.04 (m, 1 H) 2.11 - 2.21 (m, 1 H) 2.86 - 2.92 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.25 (dd, *J*=10.4, 4.4 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H). LC-MS 374.3 $[M+H]^+$, RT 1.80 min.

Paso 7: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-7,8,9,10-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5(6H)-one

A una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1H-cicloocta[f]indol-5-ol (2.14 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se agregó sólido $NaHCO_3$ (1.8 g, 21.4 mmol) seguido de periodinano Dess-Martin (1.09 g, 2.57 mmol). La reacción se agitó a 0 °C 15 min. LC/MC y TLC indicaron consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, lavada con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 50 mL), $Na_2S_2O_3$ (10% ac, 50 mL) y NaCl (acuosa saturada, 80 mL), luego la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente), proporcionando el producto deseado (0.4216 g, 53% 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.07 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 1.45 - 1.52 (m, 2 H) 1.87 (m, 4 H) 3.07 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.27 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H). LC-MS 372.3 $[M+H]^+$, RT 1.84 min.

Paso 8: N-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-7,8,9,10-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5(6H)-iloidene)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina

A una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-7,8,9,10-tetrahidro-1H-cicloocta[f]indol-5(6H)-uno (0.4216 g, 1.13 mmol) en DCM (3 mL) se agregó 2,4-dimetoxibenciloamina (0.20 mL, 1.33 mmol) y NEt_3 (0.45 mL, 3.23 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se agregó una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 0.75 mL, 0.75 mmol) por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (10 mL) y luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 5 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó utilizando un separador de fase PTFE, y secado sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto (~0.60 g,

cant.) como un aceite de color amarillo, el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 9: metilo 11-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-carboxiloato

N-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-7,8,9,10-tetrahidro-1H-ciclooctа[f]indol-5(6H)-iloidene)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina (~0.60 g, 1.17 mmol) crudo y trimetilo metanotricarboxiloato (0.37 g, 1.95 mmol) fueron mezclados juntos en Ph_2O (2.5 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor pre-calentado a 230 °C y se calentó por 10 min después de observar el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se purificó por cromatografía en columna (hexanos, seguido de EtOAc/hexanos 0-60% gradiente) para proporcionar el producto como una espuma de color amarillo (0.3750 g, 51%, 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.10 (s, 3 H) 0.11 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.33 - 1.51 (m, 3 H) 1.80 - 1.90 (m, 1 H) 2.02 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H) 2.13 (t, *J*=12.0 Hz, 1 H) 2.55 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 2.82 (dd, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.80 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 4.82 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 4.96 - 5.26 (m, 2 H) 6.12 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 6.32 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 13.73 (s, 1 H). LC-MS 647.5 $[M+H]^+$, RT 1.90 min.

Paso 10: metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-11-(hidroximetilo)-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-carboxiloato

A una solución de metilo 11-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-carboxiloato (0.3750 g, 0.51 mmol) en TF (2 mL) se agregó solución TBAF (1M TF, 1.30 mL, 1.30 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h hasta que el material inicial se consumió completamente. El TF se eliminó y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-80% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (0.2587 g, 84 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.30 - 1.53 (m, 3 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 2.03 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H) 2.12 (t, *J*=12.3 Hz, 1 H) 2.55 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 2.82 (dd, *J*=12.9, 7.3 Hz, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 5.01 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.18 (br. d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 6.13 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 6.33 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H) 6.80 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 13.73 (br. s., 1 H). LC-MS 531.2 $[M-H]^-$, 533.2 $[M+H]^+$, RT 1.31 min.

Paso 11: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-11-(hidroximetilo)-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico

A una suspensión de metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-11-(hidroximetilo)-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-

carboxiloato (0.2587 g, 0.49 mmol) en EtOAc (2 mL) se agregó LiI (0.20 g, 1.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C por 1.5 h hasta que se observó el consumo completo del material inicial. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y acidificada con HCl acuoso (1M, 3 mL). El producto se extrajo con DCM (3x10 mL), luego la fase orgánica fue lavada con NaCl (acuosa saturada, 10 mL) y secada sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo (0.2517 g, ~ cant.).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 - 1.46 (m, 3 H) 1.84 (t, *J*=7.1 Hz, 1 H) 1.94 - 2.02 (m, 1 H) 2.08 (t, *J*=12.0 Hz, 1 H) 2.57 (dd, *J*=13.7, 7.4 Hz, 1 H) 2.77 (dd, *J*=12.9, 7.6 Hz, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 4.97 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.11 (br. d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.24 (br. s., 1 H) 6.28 (s, 1 H) 6.32 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.35 (dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 13.90 (s, 1 H) 16.27 (s, 1 H). LC-MS 517.2 $[M-H]^-$, 519.2 $[M+H]^+$, RT 1.39 min.

Paso 12: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-11-formilo-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-11-(hidroximetilo)-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (0.2517 g, 0.49 mmol) en DCM (8 mL) se agregó MnO_2 activado (0.47 g+0.47 g+0.15 g, 4.87 mmol +4.87 mmol +1.55 mmol) en 3 porciones a intervalos de 30 min. La reacción fue monitoreada por medio de LC/MS. Después del consumo completo del material inicial MnO_2 fue filtrada y lavada con DCM. El licor matriz se concentró proporcionando el producto como espuma de color rojo oscuro (0.1831 g, 73%) el cual fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 515.2 $[M-H]^-$, 517.2 $[M+H]^+$, RT 1.53 min.

Pasos 13-14: 4-hidroxi-10-metilo-11-((metiloamina)metilo)-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-11-formilo-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (92.0 mg, 0.18 mmol) en dicloroetano (1.5 mL) se agregó solución $MeNH_2$ (2M TF, 0.27 mL, 0.54 mmol) seguido de AcOH (20 µL, 0.33 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente por 10 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 0.33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por ~2 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió completamente. Luego se removió el dicloroetano y el residuo fue disuelto en MeOH (5 mL) y varias gotas de TFA para crear una mezcla homogénea que fue filtrada a través de un filtro de micrón PTFE y purificada directamente por el preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (56.0 mg, 49%).

Al producto (56.0 mg, 0.09 mmol) obtenido anteriormente se agregó i-Pr_3SiH (0.60 mL) seguido de TFA (0.60 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y monitoreada por

172

LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA fue removido bajo presión reducida. La adición de solución HC1 (2M Et_2O, 1.0 mL) al residuo aceitoso resulto en formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lavó con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido incoloro (27.6 mg, 70%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.65 (m, 3 H) 1.90 (br. s., 1 H) 2.12 (br. s., 1 H) 2.33 (t, *J*=12.5 Hz, 1 H) 2.62 (br. s., 3 H) 2.80 (dd, *J*=13.2, 7.9 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.2, 7.7 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.41 (br. s., 2 H) 6.75 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 9.31 (br. s., 2 H) 12.79 (s, 1 H) 13.91 (s, 1 H). LC-MS 380.1 $[M-H]^-$, 382.2 $[M+H]^+$, RT 0.85 min.

Ejemplo 59

11-((etiloamina)metilo)-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]cicloocta[1,2-f]indol-3-hidrocloruro de ácido carboxílico (Cpd 59)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-11-formilo-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]cicloocta[1,2-f]indol-3-ácido carboxiloico (Ejemplo 58, paso 12, 88.6 mg, 0.17 mmol) en dicloroetano (1.5 mL) se agregó clorhidrato de etiloamina (21 mg, 0.26 mmol) seguido de NEt_3 (36 µL, 0.26 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, luego se agregó AcOH (20 µL, 0.33 mmol) seguido de una solución $EtNH_2$ (2M TF, 0.20 mL, 0.40 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente por 5 min, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 0.33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por ~2 h y monitoreada por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió completamente. Luego se removió el dicloroetano y el residuo fue disuelto en MeOH (6 mL) y varias gotas de TFA para crear una mezcla homogénea que fue filtrada a través de un filtro de micrón PTFE y purificada directamente por el preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (84.7 mg, 75%).

Al producto (84.7 mg, 0.13 mmol) obtenido anteriormente se le agregó i-Pr_3SiH (0.90 mL) seguido de TFA (0.90 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y monitoreada por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA fue removido bajo presión reducida. La adición de solución HC1 (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resulto en formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lavó con Et_2O.La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido incoloro (38.7 mg, 70%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.33 - 1.53 (m, 3 H) 1.90 (br. s., 1 H) 2.13 (br. s., 1 H) 2.34 (t, *J*=12.9 Hz, 1 H) 2.80 (dd, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=13.1, 7.7 Hz, 1 H) 3.08 (tq, *J*=7.6, 6.0 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 9.14 (br. s., 2 H) 12.79 (s, 1 H) 13.91 (s, 1 H). LC-MS 394.8 $[M-H]^-$, RT 0.88 min.

173

Ejemplo 60

7-hidroxi-1-metilo-2-((metiloamina)metilo)-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 60)

Paso 1: Mezcla de 4-bromo-5-cloro-2-iodoanilina *y* 4-bromo-3-cloro-2-iodoanilina

A una solución de 4-bromo-3-cloroanilina (10.30 g, 49.89 mmol) en DCM (100 mL) se añadió AcOH (9 mL, 150 mmol) seguido de NIS (12.50 g, 55.60 mmol). La reacción se agitó durante la noche y después se lavó con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, ~100 mL) hasta que se neutralizó la AcOH. La capa orgánica se lavó con NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y los dos productos resultantes (proporción ~ 3 : 2 por LC/MS) fueron separados por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-10% gradiente). El producto 4-bromo-5-cloro-2-iodoanilina (9.17 g, 55%) y el producto 4-bromo-3-cloro-2-iodoanilina (6.25 g, 38%) se obtuvieron como sólidos de color café claro. El 4-bromo-3-cloro-2-iodoanilina fue llevado al siguiente paso.

4-bromo-3-cloro-2-iodoanilina: ^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 4.35 (br. s., 2 H) 6.53 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 374.9/377.0 $[M+H]^+$, RT 1.36 min.

Paso 2: 3-(6-amina-3-bromo-2-clorofenilo)prop-2-yn-1-ol

A una solución de 4-bromo-3-cloro-2-iodoanilina (15.74 g, 47.36 mmol) en C_3CN (50 mL) se añadió alcohol propargilo (3.40 mL, 57.01 mmol) y NEt_3 (13.2 mL, 94.71 mmol). La mezcla fue desgasificada con Argón, luego se añadió $Pd(PF_3)_2Cl_2$ (0.65 g, 0.93 mmol, 2 mol%) y CuI (0.36 g, 1.89 mmol, 2 mol%). La reacción se calentó a 70 °C por 2 h. LC/MS indicaba ~50% conversión. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el C_3CN se removió bajo presión reducida. Se añadió EtOAc (200 mL) al residuo y el sólido resultante se separó por filtración y se lavó con EtOAc. Después de la concentración del licor matriz, el producto (6.189 g, 50%) y el material de inicio (6.131 g, 39%) fueron separados sobre la columna (EtOAc/hexanos, 0-60% gradiente). El material de inicio recuperado fue reciclado dos veces usando el procedimiento descrito para proporcionar el producto deseado (9.48 g, 77% total).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.39 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H) 5.34 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 5.88 (br. s, 2 H) 6.61 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 260.1/262.1 $[M+H]^+$, RT 1.07 min.

Paso 3: (5-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metanol

A una solución de 3-(6-amina-3-bromo-2-clorofenilo)prop-2-yn-1-ol (9.48 g, 36.39 mmol) crudo en DMF (75 mL) se añadió t-BuOK (9.0 g, 80.21 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C por 1 h bajo Argón. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 50 mL) y H_2O (150 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3x100 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con NaCl (acuosa saturada, 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el residuo se

purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-50% gradiente). El producto obtenido (10.20 g) contenía algo de DMF y se usó directamente en el siguiente paso.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.62 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H) 5.41 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 11.58 (br. s., 3 H). LC-MS 260.1/262.0 $[M+H]^+$, RT 1.14 min.

Paso 4: 5-bromo-2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-4-cloro-1H-indol

A una solución de (5-bromo-4-cloro-1H-indol-2-il)metanol obtenida anteriormente (~36.39 mmol) en DCM (125 mL) se añadió imidazole (2.6 g, 38.19 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se añadió TBSCl (5.50 g 36.49 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 y LC/MS indicaba consumo completo del material de inicio. La mezcla se lavó con H_2O (100 mL), luego la fase orgánica fue separada, lavada con NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y secada sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente) para proporcionar el producto (7.127 g, 52% 2 pasos) como un sólido.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.13 (s, 6 H) 0.95 (s, 9 H) 4.89 (d, *J*=0.9 Hz, 2 H) 6.40 (dd, *J*=2.2, 0.9 Hz, 1 H) 7.16 (dd, *J*=8.5, 0.9 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.48 (br. s., 1 H). LC-MS 374.2/376.2 $[M+H]^+$, RT 1.78 min.

Paso 5: 5-bromo-2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-4-cloro-1-metilo-1H-indol

A una solución de 5-bromo-2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-4-cloro-1H-indol (7.10 g, 18.94 mmol) en DMF (55 mL) a 0 °C se añadió NaH (60%, 0.91 g, 22.75 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó por 10 min luego se enfrió a 0 °C y se añadió MeI (1.8 mL, 28.91 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, agitada por 30 min luego se enfrió a 0 °C y la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (acuosa saturada). El precipitado que se formó se filtró, luego se lavó con H_2O, se secó en un flujo N_2, y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-10% gradiente) para proporcionar el producto (6.25 g, 85%) como un sólido.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 3.77 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 7.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H). LC-MS 378.2/380.2 $[M+H]^+$, RT 1.88 min.

Paso 6: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-4-cloro-1-metilo-1H-indol-5-carbaldehído

A una solución de 5-bromo-2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-4-cloro-1-metilo-1H-indol (0.4933 g, 1.27 mmol) en TF (5 mL) a -78 °C se añadió solución n-BuLi (2.5M hexanos, 0.60 mL, 1.50 mmol) por goteo por ~5 min. La reacción fue agitada a -78 °C por 10 min, luego se añadió DMF (0.25 mL, 3.21 mmol). La mezcla fue agitada a -78 °C por 15 min y luego la reacción se inactivó por NH_4Cl (acuosa saturada, 5 mL). Después de calentar la reacción a temperatura ambiente, el producto se extrajo con EtOAc (3x30 mL), luego la fase orgánica se lavó con NaCl (acuosa saturada, 30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4.

175

Se removieron los disolventes y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-20% gradiente) para proporcionar el producto (0.2744 g, 64%) como un sólido.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.10 (s, 6 H) 0.92 (s, 9 H) 3.83 (s, 3 H) 4.85 (s, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 10.58 (s, 1 H). LC-MS 338.2/340.2 $[M+H]^+$, RT 1.76 min.

Paso 7: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-4-vinilo-1H-indol-5-carbaldehído

2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-4-cloro-1-metilo-1H-indol-5-carbaldehído (0.2744 g, 0.81 mmol), potasio vinilotrifluoroborato (0.22 g, 1.64 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5.5 mg, 0.02 mmol, 3 mol%), ligando S-Phos (20 mg, 0.05 mmol, 6 mol%) y K_2CO_3 (0.34 g, 2.46 mmol) se mezclaron conjuntamente en un frasco. El frasco se colocó bajo vacío y se rellenó con Argón, luego se agregó dioxano (3.2 mL) y H_2O (0.5 mL). La mezcla se calentó a 85 °C por 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con DCM (2x15 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl (acuosa saturada, 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de la concentración del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-10% gradiente), proporcionando el producto como un sólido de color blanco (0.170 g, 65 %).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.09 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 3.83 (s, 3 H) 5.69 (dd, *J*=17.7, 1.6 Hz, 1 H) 5.79 (dd, *J*=11.2, 1.6 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=17.7, 11.2 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 10.36 (s, 1 H). LC-MS 330.3 $[M+H]^+$, RT 1.72 min.

Paso 8: 1-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-4-vinilo-1H-indol-5-ilo)pent-4-en-1-ol

A una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-4-vinilo-1H-indol-5-carbaldehído (0.17 g, 0.52 mmol) en TF (1 mL) a -78 °C se añadió 3-bromuro de butenilomagnesio (0.5M en TF, 1.25 mL, 0.63 mmol) por goteo por ~10 min. La reacción fue agitada a -78 °C por 10 min, lentamente se dejó calentar a 0 °C, luego la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 2 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3x10 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente), proporcionando el producto (0.1522 g, 77%) como un aceite.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.07 (s, 3 H) 0.08 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.07 - 2.17 (m, 1 H) 2.18 - 2.28 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 4.97 (ddt, *J*=10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1 H) 5.05 (dq, *J*=17.0, 1.7 Hz, 1 H) 5.16 (dd, *J*=7.9, 5.4 Hz, 1 H) 5.60 (dd, *J*=11.3, 1.9 Hz, 1 H) 5.68 (dd, *J*=17.7, 1.9 Hz, 1 H) 5.86 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (dd, *J*=17.7, 11.3 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 386.3 $[M+H]^+$, RT 1.78 min.

176

Paso 9: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-3-metilo-3,6,7,8-tetrahidrociclohepta[e]indol-6-ol

A una solución de 1-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-4-vinilo-1H-indol-5-ilo)pent-4-en-1-ol (1.668 g, 4.32 mmol) en tolueno (170 mL, 0.025M) bajo Argón se añadió un catalizador de Grubbs de segunda generación (186 mg, 0.22 mmol, 5 mol%). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C por 40 min hasta que el material de inicio se consumió por completo como es indicado por LC/MS. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el tolueno se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-20% gradiente). El producto (0.964 g, 62%) se obtuvo como un sólido.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 1.91 (br. s., 1 H) 2.11 - 2.20 (m, 1 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.45 - 2.54 (m, 1 H) 2.60 - 2.73 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 4.84 (s, 2 H) 5.05 (br. d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 6.12 (ddd, *J*=12.0, 5.4, 3.8 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.90 (dt, *J*=12.0, 1.8 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H). LC-MS 358.3 $[M+H]^+$, RT 1.68 min.

Paso 10: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-3-metilo-3,6,7,8,9,10-hexahidrociclohepta[e]indol-6-ol

Una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-3-metilo-3,6,7,8-tetrahidrociclohepta[e]indol-6-ol (0.964 g, 2.70 mmol) en EtOAc (10 mL) fue hidrogenada en 10% Pd/C (tipo Degussa, 100 mg) bajo H_2 (1 atm) hasta el consumo completo del material de inicio como es indicado por TLC (2x 10%EtOAc/hexanos). Después de ~1 h, el catalizador se separó por filtración y el filtrado se lavó con EtOAc. El licor matriz se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-20% gradiente). El producto (0.808 g, 83 %) se obtuvo como un sólido.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.08 (s, 3 H) 0.09 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.60 - 1.68 (m, 1 H) 1.70 - 1.98 (m, 4 H) 2.09 - 2.20 (m, 1 H) 2.93 (ddd, *J*=14.4, 9.5, 1.6 Hz, 1 H) 3.26 (ddd, *J*=14.4, 9.1, 1.9 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 5.07 (dd, *J*=6.8, 3.0 Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.12 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H). LC-MS 360.3 $[M+H]^+$, RT 1.72 min.

Paso 11: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-3-metilo-7,8,9,10-tetrahidrociclohepta[e]indol-6(3H)-ona

A una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-3-metilo-3,6,7,8,9,10-hexahidrociclohepta[e]indol-6-ol (0.7911 g, 2.20 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se añadió sólido $NaHCO_3$ (1.90 g, 22.61 mmol) seguido de periodinano por Dess-Martin (1.20 g, 2.83 mmol). La reacción fue agitada a 0 °C y monitoreada por TLC y LC/MS. Después de la conversión completa del material de inicio, la mezcla de reacción fue diluida con DCM, lavada con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 10 mL), $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 10 mL) y NaCl (acuosa saturada, 10 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente), proporcionando el producto deseado (0.5687 g, 72%) como un sólido sin color.

177

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.10 (s, 6 H) 0.92 (s, 9 H) 1.77 - 1.89 (m, 2 H) 1.91 - 1.99 (m, 2 H) 2.80 (t, *J*=6.0 Hz, 0 H) 3.21 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.84 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.21 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H). LC-MS 358.3 $[M+H]^+$, RT 1.75 min.

Paso 12: N-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-3-metilo-7,8,9,10-tetrahidrociclohepta[e]indol-6(3H)-iloideno)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina

A una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-3-metilo-7,8,9,10-tetrahidrociclohepta[e]indol-6(3H)-ona (0.6187 g, 1.73 mmol) en DCM (5 mL) se añadió 2,4-dimetoxibenciloamina (0.30 mL, 2.00 mmol) y NEt_3 (0.70 mL, 5.02 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se añadió una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 1.15 mL, 1.15 mmol) por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (10 mL) y luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 5 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó usando un separador de fase PTFE, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió para proporcionar el producto resultante (0.858 g, ~cant.) como un aceite de color amarillo, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 13: metilo 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-10-(2,4-dimetoxibencilo)-7-hidroxi-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-carboxilato

N-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-3-metilo-7,8,9,10-tetrahidrociclohepta[e]indol-6(3H)-iloideno)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina (0.858 g, 1.69 mmol) crudo y trimetilo metanotricarboxilato (0.55 g, 2.89 mmol) se mezclaron conjuntamente en F_2O (4 mL). Con agitado, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor pre-calentado a 230 °C y calentado por 10 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se purificó por cromatografía en columna (hexanos seguidos de EtOAc/hexanos 0-70% gradiente) para proporcionar el producto como una espuma de color amarillo (0.5425 g, 50%, 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.09 (s, 3 H) 0.12 (s, 3 H) 0.92 (s, 9 H) 1.49 (td, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 1.97 - 2.17 (m, 2 H) 2.41 (td, *J*=12.9, 7.9 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=13.9, 6.0 Hz, 2 H) 3.48 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.84 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 4.84 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 5.18 (br. s., 2 H) 6.27 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.35 (dd, *J*=8.2, 2.4 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 6.82 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 13.68 (s, 1 H). LC-MS 633.5 $[M+H]^+$, RT 1.85 min.

Paso 14: metilo 10-(2,4-dimetoxibencilo)-7-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-carboxilato

A una solución de metilo 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-10-(2,4-dimetoxibencilo)-7-hidroxi-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-carboxilato (0.5424 g, 0.86 mmol) en TF

178

(3 mL) se añadió solución TBAF (1M TF, 2.40 mL, 2.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h hasta que el material de inicio se consumió por completo. El TF fue removido y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-80% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (0.4048 g, 91 %).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.49 (dt, *J*=13.6, 6.8 Hz, 1 H) 1.96 - 2.18 (m, 2 H) 2.42 (td, *J*=12.8, 7.7 Hz, 1 H) 2.99 (dt, *J*=13.6, 4.5 Hz, 2 H) 3.49 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 5.17 (br. s, 2 H) 6.28 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.36 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 6.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.02 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 13.68 (br. s., 1 H). LC-MS 517.3 $[M-H]^-$, 519.2 $[M+H]^+$, RT 1.22 min.

Paso 15: 10-(2,4-dimetoxibencilo)-7-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-ácido carboxílico

A una suspensión de metilo 10-(2,4-dimetoxibencilo)-7-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-carboxilato (0.4048 g, 0.78 mmol) en EtOAc (2.5 mL) se añadió LiI (0.31 g, 2.32 mmol). La mezcla de reacción fue agitada y calentada a 60 °C por 1.5 h hasta que se observó el consumo completo del material de inicio. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl acuoso (1M, 3 mL). El producto se extrajo con DCM (3x10 mL), luego la fase orgánica se lavó con NaCl (acuosa saturada, 10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto resultante se obtuvo como un sólido de color amarillo (0.3814 g, 97%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (td, *J*=13.5, 7.1 Hz, 1 H) 1.86 - 2.15 (m, 2 H) 2.38 (td, *J*=12.8, 8.0 Hz, 1 H) 2.88 (dd, *J*=13.6, 5.7 Hz, 1 H) 3.01 (dd, *J*=13.6, 6.0 Hz, 1 H) 3.33 (br. s., 1 H) 3.53 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 5.12 - 5.32 (m, 2 H) 6.37 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.43 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 13.82 (s, 1 H) 16.17 (s, 1 H). LC-MS 503.1 $[M-H]^-$, 505.2 $[M+H]^+$, RT 1.33 min.

Paso 16: 10-(2,4-dimetoxibencilo)-2-formilo-7-hidroxi-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-ácido carboxílico

A una solución de 10-(2,4-dimetoxibencilo)-7-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-ácido carboxílico (0.3814 g, 0.76 mmol) en DCM (10 mL) se añadió MnO_2 (0.74 g+0.74 g+0.37 g, 7.66 mmol +7.66 mmol +3.83 mmol) activado en 3 porciones a intervalos de 30 min. La reacción se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio MnO_2 se filtró y lavó con DCM. El licor matriz se concentró proporcionando el producto como espuma de color rojo oscuro (0.2742 g, 72%) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 501.1 $[M-H]^-$, RT 1.47 min.

179

Pasos 17-18: 7-hidroxi-1-metilo-2-((metiloamina)metilo)-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de 10-(2,4-dimetoxibencilo)-2-formilo-7-hidroxi-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-ácido carboxílico (139.1 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (2.2 mL) se añadió solución MeNH2 (2M TF, 0.42 mL, 0.84 mmol) seguido de AcOH (30 µL, 0.50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente ~2 h y monitoreó por LC/MS hasta que se consumió por completo el aldehído inicial. Luego se removió el dicloroetano y el residuo fue disuelto en MeOH (6 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y purificado directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (94.2 mg, 54%).

Al producto (94.2 mg, 0.15 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.90 mL) seguido de TFA (0.90 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA se removió bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavado con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido sin color (45.2 mg, 75%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 - 2.35 (m, 4 H) 2.64 (br. s., 3 H) 2.84 (br. s., 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.92 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 9.25 (br. s., 2 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.87 (s, 1 H). LC-MS 366.1 $[M-H]^-$, 368.2 $[M+H]^+$, RT 0.76 min.

Ejemplo 61

2-((etilamina)metilo)-7-hidroxi-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 61)

A una solución de 10-(2,4-dimetoxibencilo)-2-formilo-7-hidroxi-1-metilo-9-oxo-1,4,5,6,9,10-hexahidropirido[2',3':3,4]ciclohepta[1,2-e]indol-8-ácido carboxílico (de Ejemplo 60, paso 16: 132.0 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (2.2 mL) se añadió clorhidrato de etilamina (32 mg, 0.39 mmol) seguido de NEt_3 (55 µL, 0.39 mmol). La mezcla fue agitada por 5 min a temperatura ambiente, luego se añadió AcOH (30 µL, 0.50 mmol) seguido de una solución $EtNH_2$ (2M TF, 0.25 mL, 0.50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (100 mg, 0.47 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por ~2 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió por completo. El dicloroetano luego fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (6 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que

180

se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y fue purificado directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (124.3 mg, 73%).

Al producto (124.3 mg, 0.19 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.20 mL) seguido de TFA (1.20 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA se removió bajo presión reducida. La adición de una solución de HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de un precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavado con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido sin color (59.9 mg, 74%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 2.12 - 2.35 (m, 4 H) 2.84 (br. s., 2 H) 3.01 - 3.16 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.43 (t, *J*=5.0 Hz, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 9.21 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.87 (s, 1 H). LC-MS 380.1 $[M-H]^-$, 382.2 $[M+H]^+$, RT 0.78 min.

Ejemplo 62

4-hidroxi-7,9-dimetilo-10-((metiloamina)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 62)

Paso 1: 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-6-(prop-1-en-2-ilo)-1H-indol-5-carbaldehído

2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-6-cloro-1-metilo-1H-indol-5-carbaldehído (Ejemplo 19, paso 5, 4.94 g, 14.61 mmol), potasio trifluoro(prop-1-in-2-ilo)borato (3.25 g, 21.96 mmol), $Pd(OAc)_2$ (100 mg, 0.45 mmol, 3 mol%), ligando S-Phos (360 mg, 0.88 mmol, 6 mol%) y K_2CO_3 (6.10 g, 44.14 mmol) se mezclaron conjuntamente en un frasco de fondo redondo de 250 mL. El frasco se colocó bajo vacío y se rellenó con Argón, luego se agregó dioxano (60 mL) y H_2O (10 mL). La mezcla se calentó a 85-90 °C por 3 h, luego se añadió $Pd(OAc)_2$ (100 mg, 0.45 mmol, 3 mol%) adicional. La reacción se calentó a 85-90 °C y se monitoreó por LC/MS para el consumo completo del material de inicio (~3 h). La reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se añadió agua (50 mL) y el producto se extrajo con DCM (4x90 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl (acuosa saturada, 80 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de la concentración del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente), proporcionando el producto como un sólido de color blanco (4.72 g, 89 %).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.08 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 2.23 (dd, *J*=1.6, 0.9 Hz, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 4.97 (dd, *J*=1.6, 0.9 Hz, 1 H) 5.41 (quin, *J*=1.6 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H). LC-MS 344.2 $[M+H]^+$, RT 1.78 min.

Paso 2: 1-(2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-6-(prop-1-en-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)pent-4-en-1-ol

A una solución de 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-6-(prop-1-en-2-ilo)-1H-indol-5-carbaldehído (4.70 g, 13.68 mmol) en TF (30 mL) a -78 °C se añadió 3-

181

bromuro de butenilomagnesio (0.5M en TF, 33.0 mL, 16.5 mmol) por goteo por ~10 min. La mezcla de reacción fue agitada a -78 °C por 10 min y lentamente se dejó calentar a -10 °C, luego la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (acuosa saturada, 60 mL). El producto se extrajo con EtOAc (4x100 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con NaCl (acuosa saturada, 80 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el 1-(2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-6-(prop-1-en-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)pent-4-en-1-ol resultante se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (5.50 g) en rendimiento cuantitativo. El producto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 0.09 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.57 - 1.88 (m, 3 H) 2.11 (t, *J*=1.3 Hz, 3 H) 2.15 - 2.30 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.85 (dd, *J*=2.4, 0.8 Hz, 1 H) 4.87 - 4.89 (m, 1 H) 4.90 (s, 2 H) 4.92 - 5.01 (m, 2 H) 5.22 (dq, *J*=2.4, 1.3 Hz, 1 H) 5.85 (ddt, *J*=17.1, 10.4, 6.6 Hz, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H).

Paso 3: 1-(2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-6-(prop-1-in-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)pent-4-in-1-ona

A los tamices moleculares activados 4Å (3.1 g, 250 mg/mmol) se añadió solución de 1-(2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-6-(prop-1-en-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)pent-4-en-1-ol (4.93 g, 12.34 mmol) en DCM (60 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se agregaron NMO (2.20 g, 18.77 mmol) y TPAP (220 mg, 0.63 mmol, 5 mol%). La reacción fue agitada a 0 °C y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio (~1.5 h), los tamices moleculares fueron separados por filtración y se lavados con DCM. El licor matriz se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-10% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco (4.33 g, 88%).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 0.11 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 2.14 (dd, *J*=1.4, 0.8 Hz, 3 H) 2.32 - 2.43 (m, 2 H) 2.96 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.80 (dd, *J*=2.2, 0.8 Hz, 1 H) 4.91 - 4.96 (m, 1 H) 4.93 (s, 2 H) 5.04 (dq, *J*=17.2, 1.7 Hz, 3 H) 5.09 (dq, *J*=2.2, 1.4 Hz, 3 H) 5.89 (ddt, *J*=17.2, 10.4, 6.6 Hz, 3 H) 6.51 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H). LC-MS 398.3 $[M+H]^+$, RT 1.75 min.

Paso 4: 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1,9-dimetilo-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona

A la solución de 1-(2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-6-(prop-1-en-2-ilo)-1H-indol-5-ilo)pent-4-en-1-ona (3.80 g, 9.57 mmol) desgasificada con Argón en tolueno (190 mL, 0.05M) se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (325 mg, 0.38 mmol, 4 mol%). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 1.5 h y se añadió la segunda porción del catalizador Grubbs-II (160 mg, 0.19 mmol, 2 mol%), luego el calentado continuó por otras 2 h. El tolueno fue removido y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente) para separar el material de inicio (0.80 g) y el producto 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1,9-dimetilo-6,7-

182

dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (1.52 g, 55% BORSM). El material de inicio recuperado posteriormente se hizo reaccionar para obtener producto adicional (0.50 g). ^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.07 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.21 (s, 3 H) 2.27 (q, *J*=6.4 Hz, 2 H) 2.88 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 6.12 (td, *J*=7.2, 1.4 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H). LC-MS 370.3 $[M+H]^+$, RT 1.66 min.

Paso 5: 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1,9-dimetilo-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona

Una solución de 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1,9-dimetilo-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (2.14 g, 5.80 mmol) en EtOAc (60 mL) y DCM (5 mL) fue hidrogenada en Pd/C (10%, 310 mg) bajo H_2 (1 atm) hasta que el consumo completo del material de inicio fue indicado por TLC. Después de ~5 h, el catalizador se separó por filtración y el filtrado se lavó con EtOAc. El licor matriz se concentró y el producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente) para proporcionar 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1,9-dimetilo-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (1.35 g, 63%) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.06 (s, 3 H) 0.08 (s, 3 H) 0.90 (s, 9 H) 1.49 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.50 - 1.66 (m, 2 H) 1.80 - 1.92 (m, 1 H) 1.92 - 2.08 (m, 1 H) 2.64 (ddd, *J*=18.6, 12.6, 2.2 Hz, 1 H) 2.75 (ddd, *J*=18.6, 5.5, 2.0 Hz, 1 H) 3.15 - 3.31 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H). LC-MS 372.3 $[M+H]^+$, RT 1.78 min.

Paso 6: N-(2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1,9-dimetilo-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-iloideno)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina

A una solución de 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1,9-dimetilo-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (1.35 g, 3.63 mmol) en DCM (11 mL) se añadió 2,4-dimetoxibenciloamina (0.60 mL, 4.00 mmol) y NEt_3 (1.50 mL, 10.76 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se añadió una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 2.40 mL, 2.40 mmol) por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (50 mL) y luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 20 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó utilizando un separador de fase PTFE y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió para proporcionar el producto deseado (1.9 g, cant.) como un aceite de color amarillo, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 7: metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

N-(2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1,9-dimetilo-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-iloideno)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina (*ca* 3.63 mmol) crudo y trimetilo metanotricarboxilato (1.20 g, 6.31 mmol) se mezclaron conjuntamente en F_2O (7 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor

183

pre-calentado a 230 °C y calentado por 10 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se purificó por cromatografía en columna (hexanos seguidos de EtOAc/hexanos 0-80% gradiente) para proporcionar el producto como una espuma de color amarillo (1.41 g, 60% 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.09 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.23 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.37 - 1.52 (m, 2 H) 2.00 - 2.12 (m, 1 H) 2.33 - 2.47 (m, 1 H) 2.89 (dd, *J*=13.4, 5.5 Hz, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.09 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.39 - 5.58 (m, 1 H) 6.14 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.27 (dd, *J*=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 6.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 13.64 (s, 1 H) LC-MS 647.4 $[M+H]^+$, RT 1.92 min

Paso 8: metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (1.40 g, 2.16 mmol) en TF (9 mL) se añadió solución TBAF (1M TF, 5.4 mL, 5.4 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h hasta que el material de inicio se consumió por completo. El TF fue removido y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-100% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (1.11 g, 95 %).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.24 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.36 - 1.48 (m, 2 H) 2.05 - 2.11 (m, 1 H) 2.34 - 2.46 (m, 1 H) 2.90 (dd, *J*=13.9, 6.6 Hz, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.08 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.46 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 6.15 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 6.28 (dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 6.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 13.65 (s, 1 H). LC-MS 531.2 $[M-H]^-$, 533.3 $[M+H]^+$, RT 0.92 min (Método de 1 minuto).

Paso 9: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (1.10 g, 2.07 mmol) en EtOAc (9 mL) se añadió LiI (0.83 g, 6.21 mmol). La mezcla de reacción fue agitada y calentada at 60 °C por 1.5 h hasta que se observó el consumo completo del material de inicio. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se acidificó con HCl acuoso (1M, 20 mL) y se diluyó con H_2O. El producto se extrajo con EtOAc (4x40 mL) y la fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 20 mL), NaCl (acuosa saturada, 50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto resultante se obtuvo como un sólido de color amarillo (1.03 g, 96%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.26 - 1.46 (m, 2 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 2.28 - 2.37 (m, 1 H) 2.79 (dd, *J*=13.2, 6.0 Hz, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.64 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 5.10 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.25 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 5.38

184

(d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 6.27 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H) 6.33 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.34 (br. s., 1 H) 6.42 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 13.83 (br. s., 1 H). LC-MS 517.4 $[M-H]^-$, 519.3 $[M+H]^+$, RT 1.38 min.

Paso 10: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (1.03 g, 1.99 mmol) en DCM (20 mL) se añadió MnO_2 activado (1.9 g+1.9 g+0.9 g, 19.67 mmol +19.67 mmol +9.32 mmol) en 3 porciones a intervalos de 30 min. La reacción se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio se filtró MnO_2 y se lavó con DCM. El licor matriz se concentró proporcionando el producto como espuma de color rojo oscuro (0.766 g, 68% 3 pasos) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.43 - 1.56 (m, 2 H) 2.06 - 2.13 (m, 1 H) 2.20 - 2.30 (m, 1 H) 2.95 (dd, *J*=13.6, 6.6 Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 4.15 (s, 3 H) 5.08 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.57 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 6.18 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.25 (dd, *J*=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 6.48 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 9.92 (s, 1 H) 13.97 (s, 1 H) 15.99 (s, 1 H). LC-MS 515.0 $[M-H]^-$ RT 1.60 min.

Pasos 11-12: 4-hidroxi-7,9-dimetilo-10-((metiloamina)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (145 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió solución MeNH2 (2M TF, 0.30 mL, 0.60 mmol) seguido de AcOH (35 µL, 0.61 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 2 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió por completo. El dicloroetano luego fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (5 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y fue purificado directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (94.8 mg, 52%).

A el producto (94.8 mg, 0.15 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.9 mL) seguido de TFA (0.9 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA se removió bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (47.8 mg, 78%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H) 1.61 - 1.75 (m, 2 H) 2.12 - 2.33 (m, 1 H) 2.63 (br. s., 3 H) 2.75 - 2.88 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.80 (s, 1

185

H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 9.29 (br. s., 2 H) 12.91 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H). LC-MS 380.1 $[M-H]^-$, 382.2 $[M+H]^+$, RT 0.83 min.

Ejemplo 63

10-((etilamina)metilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 63)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 62, paso 10, 145 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió solución $EtNH_2$ (2M TF, 0.30 mL, 0.60 mmol) seguido de AcOH (35 µL, 0.61 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 2 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió por completo. Luego se removió el dicloroetano y el residuo fue disuelto en MeOH (5 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y purificado directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (117.3 mg, 63%).

A el producto (117.3 mg, 0.18 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.20 mL) seguido de TFA (1.20 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA se removió bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo aceitoso dio como resultado la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavó con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (59.5 mg, 77%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.39 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H) 1.56 - 1.77 (m, 2 H) 2.13 - 2.27 (m, 1 H) 2.81 (br. s., 2 H) 3.00 - 3.13 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 9.34 (br. s., 2 H) 12.92 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H). LC-MS 394.2 $[M-H]^-$, 396.2 $[M+H]^+$, RT 0.84 min.

Ejemplo 64

4-hidroxi-10-((isopropilamina)metilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 64)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 62, paso 10, 145 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió isopropilamina (50 µL, 0.59 mmol) seguido de AcOH (35 µL, 0.61 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente 2 h, luego se añadió isopropilamina adicional (25 µL, 0.30 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. LC/MS indicaba consumo completo del

aldehído inicial. El dicloroetano luego fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (5 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y fue purificado directamente por el preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (125.4 mg, 66%).

A el producto (125.4 mg, 0.19 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.20 mL) seguido de TFA (1.10 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, se removió el TFA bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavó con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido sin color (67.8 mg, 82%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (d, *J*=5.7 Hz, 6 H) 1.40 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.56 - 1.77 (m, 2 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.82 (br. s., 2 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.42 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 9.29 (br. s, 2 H) 12.93 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H). LC-MS 408.2 $[M-H]^-$, RT 0.88 min.

Ejemplo 65

10-((tert-butiloamino)metilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 65)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 62, paso 10, 145 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió tert-butiloamina (60 µL, 0.57 mmol) seguido de AcOH (35 µL, 0.61 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h, luego se añadió tert-butiloamina adicional (30 µL, 0.28 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. LC/MS indicaba consumo completo del aldehído inicial. El dicloroetano luego se removió y el residuo fue disuelto en MeOH (5 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y fue purificado directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (81.8 mg, 42%).

A el producto (81.8 mg, 0.12 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (0.8 mL) seguido de TFA (0.8 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA se removió bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavó con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido sin color (45.8 mg, 84%).

187

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (d, J=6.3 Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 1.58 - 1.75 (m, 2 H) 2.14 - 2.29 (m, 1 H) 2.82 (br. s., 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.40 (t, J=5.4 Hz, 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 12.94 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H). LC-MS 422.2 $[M-H]^-$, RT 0.89 min.

Ejemplo 66

4-hidroxi-7,9-dimetilo-10-(((1-metilociclopropil)amina)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 66)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 62, paso 10, 145 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió clorhidrato 1-metilociclopropanamina (45.0 mg, 0.42 mmol) seguido de NEt_3 (60 µL, 0.43 mmol). La mezcla se agitó por 5 min a temperatura ambiente, luego se añadió AcOH (30 µL, 0.52 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (90 mg, 0.43 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El dicloroetano luego fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (5 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y purificado directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (124.4 mg, 65%).

A el producto (124.4 mg, 0.18 mmol) obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.2 mL) seguido de TFA (1.2 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA se removió bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 2.0 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavó con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido sin color (65.9 mg, 79%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.71 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 1.20 (t, J=6.0 Hz, 2 H) 1.40 (d, J=6.0 Hz, 3 H) 1.53 (s, 3 H) 1.60 - 1.75 (m, 2 H) 2.13 - 2.28 (m, 1 H) 2.81 (br. s., 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.50 (br. s., 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 9.70 (br. s, 2 H) 12.92 (br. s., 1 H) 13.82 (br. s., 1 H). LC-MS 420.2 $[M-H]^-$, 422.2 $[M+H]^+$, RT 0.88 min.

Ejemplo 67

10-((etilamina)metilo)-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 67)

Paso 1: 4-iodo-3-metilobut-1-ene

El yoduro del título fue preparado según el procedimiento de la literatura (*J. Org. Cem.* **1999**, *64*, 8263-8266).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 2.38 (dt, *J*=12.85, 6.66 Hz, 1 H) 3.14 (dd, *J*=9.62, 6.46 Hz, 1 H) 3.20 (dd, *J*=9.62, 5.83 Hz, 1 H) 5.07 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 5.08 - 5.11 (m, 1 H) 5.66 - 5.78 (m, 1 H).

Paso 2: 1-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-6-vinilo-1H-indol-5-ilo)-3-metilopent-4-en-1-ol

A una solución de 4-iodo-3-metilobut-1-ena (0.5 g, 2.55 mmol) en éter anhidro (5 mL) se añadió t-BuLi (1.7M/pentanos, 3.1 mL, 5.3 mL, 2.1 eq) por goteo a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C por 1 h, luego se añadió una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-6-vinilo-1H-indol-5-carbaldehído (Ejemplo 19, paso 6, 820 mg, 2.49 mmol) en TF (3 mL) a -78 °C. Después de agitar 15 min a -78 °C, la reacción se inactivó por NH_4Cl (acuosa saturada, 3 mL) luego se extrajo con EtOAc (4x30 mL). El disolvente se removió para proporcionar el producto crudo (1 g, ca. 2.5 mmol) como aceite de color amarillo pálido el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.05 - 0.07 (m, 3 H) 0.07 - 0.08 (m, 3 H) 0.88 - 0.93 (m, 9 H) 1.03 - 1.10 (m, 3 H) 1.64 - 1.94 (m, 3 H) 2.33 - 2.56 (m, 1 H) 3.78 - 3.80 (m, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 4.94 - 5.17 (m, 3 H) 5.25 - 5.30 (m, 1 H) 5.65 (ddd, *J*=17.10, 1.66, 0.79 Hz, 1 H) 5.72 - 5.88 (m, 1 H) 6.32 - 6.36 (m, 1 H) 7.12 - 7.26 (m, 1 H) 7.39 (d, *J*=5.04 Hz, 1 H) 7.65 - 7.69 (m, 1 H). LC-MS 400.1 $[M+H]^+$, RT 1.80 min.

Paso 3: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1,7-dimetilo-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol

A una solución de 1-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1-metilo-6-vinilo-1H-indol-5-ilo)-3-metilopent-4-en-1-ol (1 g, ca. 2.5 mmol) cruda obtenida anteriormente en tolueno (50 mL) se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (64 mg, 0.075 mmol, 3 mol%) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 60 °C, luego agitada durante la noche. El disolvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-20% gradiente) para proporcionar el producto deseado (422 mg, 1.14 mmol, 45%, dos pasos) como diastereómeros 1:1.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.04 - 0.07 (m, 6 H) 0.87 - 0.91 (m, 9 H) 1.11 (d, *J*=6.94 Hz, 1.5 H) 1.18 (d, *J*=7.25 Hz, 1.5 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.23 - 2.33 (m, 1 H) 2.77 - 2.89 (m, 1 H) 3.75 - 3.79 (m, 3 H) 4.79 - 4.85 (m, 2 H) 4.97 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 5.66 - 5.78 (m, 1 H) 6.30 - 6.38 (m, 1 H) 6.49 (dd, *J*=4.73, 2.52 Hz, 0.5 H) 6.51 (dd, *J*=4.57, 2.36 Hz, 0.5 H) 7.13 (s, 0.5 H) 7.09 (s, 0.5 H) 7.57 (s, 0.5 H) 7.67 (s, 0.5 H). LC-MS 372.1 $[M+H]^+$, RT 1.72 min.

Paso 4: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1,7-dimetilo-1,5,6,7,8,9-hexahidrociclohepta[f]indol-5-ol

A una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1,7-dimetilo-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol (422 mg, 1.14 mmol) en EtOAc (6 mL) y C_2Cl_2 (2 mL) se añadió Pd/C (10wt%, tipo Degussa, 50 mg). El frasco fue evacuado y luego rellenado con H_2 en tres ciclos. Después de la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de

189

Celita y lavado por EtOAc. El filtrado fue concentrado para proporcionar el producto crudo (412 mg, 1.10 mmol) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.04 - 0.06 (m, 3 H) 0.06 - 0.08 (m, 3 H) 0.88 - 0.93 (m, 9 H) 0.94 - 0.99 (m, 3 H) 0.93 - 1.05 (m, 1 H) 1.33 - 1.52 (m, 1 H) 1.69 - 1.89 (m, 1 H) 1.93 - 2.14 (m, 2 H) 2.17 - 2.35 (m, 1 H) 2.74 - 2.92 (m, 2 H) 3.38 (t, *J*=12.45 Hz, 1 H) 3.72 - 3.78 (m, 3 H) 4.78 - 4.83 (m, 2 H) 5.00 - 5.08 (m, 1 H) 6.28 - 6.39 (m, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 7.40 (s, 0.5 H) 7.73 (s, 0.5 H). LC-MS 374.1 $[M+H]^+$, RT 1.77 min.

Paso 5: 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1,7-dimetilo-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona

A una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1,7-dimetilo-1,5,6,7,8,9-hexahidrociclohepta[f]indol-5-ol (412 mg, 1.10 mmol) en DCM (6 mL) a 0 °C se añadió $NaHCO_3$ (0.84 g, 10.0 mmol) sólido seguido de periodinano Dess-Martin (563 mg, 1.3 mmol, 1.2 eq). La reacción fue agitada a 0 °C por 45 min, hasta que LC/MC y TLC indicaron consumo completo del material de inicio. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 20 mL), $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 20 mL) y NaCl (acuosa saturada, 20 mL), luego la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente), proporcionando el producto deseado (120 mg, 0.32 mmol, 28%, dos pasos). LC-MS 372.2 $[M+H]^+$, RT 1.78 min.

Paso 6: N-(2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1,7-dimetilo-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-iloideno)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina

A una solución de 2-((tert-butilodimetilosililooxi)metilo)-1,7-dimetilo-6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (326 mg, 0.88 mmol) en DCM (3 mL) se añadió 2,4-dimetoxibenciloamina (0.14 mL, 0.96 mmol) y NEt_3 (0.49 mL, 3.52 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se añadió una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 0.88 mL, 0.88 mmol) por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (10 mL) y luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 5 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó utilizando un separador de fase PTFE, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto crudo resultante (450 mg, cant.) se obtuvo como un aceite de color amarillo, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 521.3 $[M+H]^+$, RT 1.44 min.

Paso 7: metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

El producto crudo obtenido anteriormente (450 mg, ca. 0.88 mmol) y trimetilo metanotricarboxilato (380 mg, 2.0 mmol) se mezclaron conjuntamente en F_2O (2 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor pre-calentado a 230 °C y se calentó

190

por 10 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se purificó por cromatografía en columna (hexanos seguido de EtOAc/hexanos 0-80% gradiente) para proporcionar el producto como una espuma de color amarillo (210 mg, 37% 2 pasos) LC-MS 645.3 $[M-H]^-$, 647.3 $[M+H]^+$, RT 1.87 min.

Pasos 8-10: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una solución de metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (210 mg, 0.32 mmol) en TF (2 mL) se añadió solución TBAF (1M TF, 1.0 mL, 1.0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h hasta que el material de inicio se consumió por completo. El TF fue removido y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-100% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (141 mg, 83 %). LC-MS 531.2 $[M-H]^-$, 533.1 $[M+H]^+$, RT 1.30 min.

A una suspensión del éster de metilo anterior (141 mg, 0.26 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió LiI (134 mg, 1.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C por 1.5 h hasta que se observó el consumo completo del material de inicio. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se acidificó con HCl acuoso (1M, 1 mL) y se diluyó con H_2O. El producto se extrajo con EtOAc (4x10 mL) y la fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 4 mL), NaCl (acuosa saturada, 10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto resultante se obtuvo como un sólido de color amarillo (123 mg, 91%). LC-MS 517.1 $[M-H]^-$, 519.0 $[M+H]^+$, RT 1.36 min.

A una solución del ácido crudo obtenido (123 mg, 0.24 mmol) en DCM (3 mL) se añadió MnO_2 (180 mg+180 mg+90 mg, 2.1 mmol +2.1 mmol +1.0 mmol) activado en 3 porciones a intervalos de 30 min. La reacción se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio MnO_2 se filtró y se lavó con DCM. El licor matriz se concentró proporcionando el producto como espuma de color rojo oscuro (89 mg, 72%) la cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 515.6 $[M-H]^-$, 517.5 $[M+H]^+$, RT 0.96 min (Método de 1min).

Paso 11-12: 10-((etilamina)metilo)-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (89 mg, 0.17 mmol) en dicloroetano (2.0 mL) se añadió clorhidrato de etilamina (40 mg, 0.49 mmol) seguido de NEt_3 (70 µL, 0.50 mmol). La mezcla se agitó por 5 min a temperatura

ambiente, luego se añadió AcOH (30 µL, 0.52 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0.50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente (~2 h) y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió por completo. El dicloroetano luego se removió y el residuo fue disuelto en MeOH (6 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y fue purificado directamente por el preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA. LC-MS 544.1 $[M-H]^-$, RT 0.70 min (Método de 1min).

A el producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido de TFA (1.0 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el TFA se removió bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavado con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (18 mg, 25% 2 pasos).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.57 (br. s., 3 H) 1.28 (t, J= 6.78 Hz, 3 H) 1.80 - 1.94 (m, 1 H) 2.32 - 2.42 (m, 1 H) 2.49 - 2.53 (m, 1 H) 2.68 - 2.80 (m, 2 H) 3.07 (q, J= 6.78 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.41 (t, J=5.36 Hz, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 9.25 (br. s., 2 H) 12.80 (s, 1 H) 14.12 (s, 1 H) 16.46 (br. s., 1 H). LC-MS 394.1 $[M-H]^-$, 396.1 $[M+H]^+$, RT 0.56 min (Método de 1min).

Ejemplo 68

4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamina)metilo)-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 68)

Paso 1: 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona

A los tamices moleculares 4Å activados (5.8 g, 250 mg/mmol) se añadió solución 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-5-ol (Ejemplo 22, paso 2, 8.30 g, 23.21 mmol) en DCM (120 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C, luego NMO (4.10 g, 35.00 mmol) y TPAP (410 mg, 1.17 mmol, 5 mol%) se agregaron con posterioridad. La reacción fue agitada a 0 °C y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio (~1.5 h), los tamices moleculares fueron separados por filtración y se lavaron con DCM. El licor matriz se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-15% gradiente). El producto (5.80 g, 70%) se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido.

^1H NMR (500 MHz, CCl_3-d) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.50 - 2.55 (m, 2 H) 2.95 - 3.03 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 6.07 (dt, J=11.7, 5.8 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 6.60 (d, J=11.7 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H). LC-MS 356.3 $[M+H]^+$, RT 1.71 min.

192

Pasos 2-3: metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-metilo-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (5.80 g, 16.31 mmol) en DCM (70 mL) se añadió 2,4-dimetoxibenciloamina (2.60 mL, 17.30 mmol) y NEt_3 (6.20 mL, 44.48 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, luego se añadió una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 10.60 mL, 10.60 mmol) por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (200 mL) y luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 80 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó utilizando un separador de fase PTFE y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto se obtuvo como un aceite de color amarillo, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

El producto crudo obtenido anteriormente (*ca.* 16.31 mmol) y trimetilo metanotricarboxilato (5.20 g, 27.35 mmol) se mezclaron conjuntamente en F_2O (32 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor pre-calentado a 230 °C y calentado por 10 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se purificó por cromatografía en columna (hexanos seguido de EtOAc/hexanos 0-70% gradiente) para proporcionar el producto como una espuma de color amarillo (5.40 g, 52% total).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.10 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 2.09 (ddd, *J*=14.1, 5.9, 2.0 Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.50 (dd, *J*=14.1, 7.9 Hz, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 4.91 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.20 (br. s., 1 H) 6.19 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.24 - 6.36 (m, 3 H) 6.60 - 6.68 (m, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 13.72 (br. s., 1 H). LC-MS 629.3 $[M+H]^+$, 631.3 $[M+H]^+$, RT 1.84 min.

Paso 4: metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (0.400 g, 0.63 mmol) en TF (2.5 mL) se añadió solución TBAF (1M TF, 1.60 mL, 1.60 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h hasta que el material de inicio se consumió por completo. El TF fue removido y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-100% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (0.316 g, 96 %).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96 (ddd, *J*=14.0, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.39 (dd, *J*=14.0, 8.2 Hz, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.65 (d, *J*=5.5 Hz, 2 H) 4.74 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.07 (br. s., 1 H) 5.30 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H) 6.27 - 6.38 (m, 4 H) 6.42 (br. s., 1 H) 6.74 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.67 (br. s., 1 H) 13.22 (br. s., 1 H). LC-MS 515.3 $[M-H]^-$, 517.3 $[M+H]^+$, RT 1.25 min.

193

Paso 5: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (0.316 g, 0.61 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió LiI (0.25 g, 1.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 °C por 2 h hasta que se observó el consumo completo del material de inicio. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se acidificó con HCl acuoso (1M, 2 mL) y se diluyó con H_2O. El producto se extrajo con EtOAc (4x10 mL) y la fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 10 mL), NaCl (acuosa saturada, 10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto resultante se obtuvo como un sólido de color amarillo (0.290 g, 94%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (ddd, *J*=14.5, 5.7, 1.9 Hz, 1 H) 3.38 - 3.44 (m, 4 H) 3.67 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.66 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.94 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.21 (br. s., 1 H) 5.33 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 6.21 - 6.49 (m, 5 H) 6.74 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.81 (br. s., 1 H) 13.86 (br. s., 1 H) 16.16 (br. s., 1 H). LC-MS 501.1 $[M-H]^-$, 503.1 $[M+H]^+$, RT 0.83 min (método de 1 minuto).

Paso 6: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (0.290 g, 0.58 mmol) en DCM (6 mL) se añadió MnO_2 activado (0.56 g+0.56 g+0.28 g, 5.80 mmol +5.80 mmol +2.90 mmol) en 3 porciones a intervalos de 30 min. La reacción se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio MnO_2 fue filtrado y se lavó con DCM. El licor matriz se concentró proporcionando el producto como espuma de color rojo oscuro (0.206 g, 65% 3 Pasos) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 2.16 (dd, *J*=13.9, 4.1 Hz, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.55 (dd, *J*=13.9, 8.2 Hz, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.14 (s, 3 H) 4.97 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.23 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 6.23 (br. s., 1 H) 6.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.37 - 6.45 (m, 1 H) 6.57 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 7.20 (br. s., 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 7.80 (s, 1 H) 9.96 (br. s., 1 H) 14.03 (br. s., 1 H) 15.87 (br. s., 1 H). LC-MS 499.1 $[M-H]^-$, 501.1 $[M+H]^+$ RT 0.90 min (método de 1 minuto).

Pasos 7-8: 4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamina)metilo)-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (100 mg, 0.20 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió solución MeNH2 (2M TF, 0.20 mL, 0.40 mmol) seguido de AcOH (25 µL, 0.44 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (65 mg, 0.31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 1.5 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió por

199

completo. El dicloroetano luego fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (6 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y purificado directamente por el preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (57.7 mg, 46%).

A una solución del producto (57.7 mg, 0.09 mmol) obtenida anteriormente en DCM (1.0 mL) se añadió i-Pr_3SiH (0.3 mL) seguido de TFA (0.6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio (~2 h), el disolvente se removió bajo presión reducida. La adición de la solución HCl (2M Et_2O, 1.0 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavó con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (26.7 mg, 72%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (br. s., 3 H) 2.86 (br. s, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.46 (br. s., 2 H) 6.30 (dt, *J*=9.8, 6.9 Hz, 1 H) 6.70 - 6.99 (m, 2 H) 7.65 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 9.25 (br. s, 2 H) 12.74 (br. s., 1 H) 13.93 (br. s., 1 H). LC-MS 364.0 $[M-H]^-$, 366.1 $[M+H]^+$, RT 0.98 min.

Ejemplo 69

10-((etilamina)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 69)

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 68, paso 6, 100 mg, 0.20 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió solución $EtNH_2$ (2M TF, 0.20 mL, 0.40 mmol) seguido de AcOH (25 µL, 0.44 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (65 mg, 0.31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 1.5 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió por completo. El dicloroetano luego fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (6 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro de micrón PTFE y se purificó directamente por preparativo el HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (81.3 mg, 63%).

A una solución del producto (81.3 mg, 0.13 mmol) obtenida anteriormente en DCM (1.5 mL) se añadió i-Pr_3SiH (0.4 mL) seguido de TFA (0.7 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio (~2 h), el disolvente se removió bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavado con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido sin color (42.1 mg, 80%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 2.84 (br. s, 2 H) 2.99 - 3.15 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 4.46 (br. s., 2 H) 6.30 (dt, *J*=9.9, 6.9 Hz, 4 H) 6.86 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H)

6.89 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 9.36 (br. s., 2 H) 12.75 (br. s., 1 H) 13.93 (br. s., 1 H). LC-MS 378.1 $[M-H]^-$, 380.1 $[M+H]^+$, RT 1.00 min.

Ejemplo 70
10-((etilamina)metilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 70)

Pasos 1-2: metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de 2-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1,9-dimetilo-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (Ejemplo 62, paso 4, 0.544 g, 1.47 mmol) en DCM (6 mL) se añadió 2,4-dimetoxibenciloamina (0.23 mL, 1.53 mmol) y NEt_3 (0.60 mL, 4.30 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, luego una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 1.0 mL, 1.0 mmol) se añadió por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla fue diluida con DCM (15 mL) y luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 8 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó utilizando un separador de fase PTFE y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto resultante se obtuvo como un aceite de color amarillo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. El producto crudo obtenido anteriormente (*ca.* 1.47 mmol) y metanotricarboxilato trimetilo (0.50 g, 2.63 mmol) se mezclaron conjuntamente en F_2O (3 mL). Con agitación, la mezcla se colocó sobre un bloque de calor pre-calentado a 230 °C y se calentó por 10 min después de que se observó el burbujeo inicial de MeOH (ocurre a ~160 °C temperatura de reacción interna). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se purificó por cromatografía en columna (hexanos seguidos de EtOAc/hexanos 0-70% gradiente) para proporcionar el producto como una espuma de color amarillo (0.322 g, 34% total). LC-MS 645.6 $[M+H]^+$, RT 2.04 min.

Paso 3: metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (0.322 g, 0.50 mmol) en TF (2.0 mL) se añadió solución TBAF (1M TF, 1.30 mL, 1.30 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h hasta que el material de inicio se consumió por completo. El TF fue removido y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-100% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (0.234 g, 88 %).

196

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 (ddd, *J*=14.0, 6.6, 1.3 Hz, 1 H) 1.99 (s, 3 H) 3.19 (dd, *J*=14.0, 7.9 Hz, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.65 (d, *J*=5.4 Hz, 2 H) 4.78 (d, *J*=15.8 Hz, 1 H) 5.30 (t, *J*=5.4 Hz, 1 H) 5.37 (br. s., 1 H) 6.09 (ddd, *J*=7.9, 6.6, 1.3 Hz, 1 H) 6.12 - 6.44 (m, 4 H) 7.52 (s, 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 13.33 (br. s., 1 H). LC-MS 529.4 $[M-H]^-$, 531.4 $[M+H]^+$, RT 1.45 min.

Paso 4: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metilo 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (0.233 g, 0.44 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió LiI (0.18 g, 1.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C por 2 h hasta que se observó el consumo completo del material de inicio. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se acidificó con HCl acuoso (1M, 2 mL) y diluyó con H_2O. El producto se extrajo con EtOAc (4x10 mL) y la fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 10 mL), NaCl (acuosa saturada, 10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto resultante se obtuvo como un sólido de color amarillo (0.216 g, 95%). LC-MS 515.4 $[M-H]^-$, 517.4 $[M+H]^+$, RT 1.54 min.

Paso 5: 1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-10-(hidroximetilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (0.216 g, 0.48 mmol) en DCM (5 mL) se añadió MnO_2 activado (0.40 g+0.40 g, 4.14 mmol +4.14 mmol) en 2 porciones a intervalos de 30 min. La reacción se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio se filtró MnO_2 y se lavó con DCM. El licor matriz se concentró proporcionando el producto como espuma de color rojo oscuro (0.152 g, 59% 3 pasos) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 513.4 $[M-H]^-$, 515.4 $[M+H]^+$ RT 1.66 min.

Pasos 6-7: 10-((etilamina)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de 11-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (151.6 mg, 0.29 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió solución $EtNH_2$ (2M TF, 0.30 mL, 0.60 mmol) seguido de AcOH (35 µL, 0.61 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (105 mg, 0.50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 2 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió por completo. El dicloroetano luego fue removido y el residuo fue disuelto en MeOH (7 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que se filtró a través de un filtro

de micrón PTFE y fue purificado directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal TFA (97.3 mg, 51%). LC-MS 542.5 $[M-H]^-$, RT 1.14 min

A una solución del producto (97.3 mg, 0.15 mmol) obtenida anteriormente en DCM (1.0 mL) se añadió i-Pr_3SiH (0.5 mL) seguido de TFA (1.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio (~2 h), el disolvente se removió bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y se lavado con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido sin color (47.3 mg, 74%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (q, *J*=6.9 Hz, 3 H) 2.03 (dd, *J*=14.2, 6.3 Hz, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 3.02 - 3.13 (m, 2 H) 3.30 (dd, *J*=14.2, 8.2 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.47 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H) 6.14 (dd, *J*=8.2, 6.3 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 9.33 (br. s., 2 H) 12.85 (br. s., 1 H) 13.88 (s, 1 H). LC-MS 392.4 $[M-H]^-$, RT 0.98 min.

Ejemplo 71

(cis)-10-((etilamina)metilo)-4,6,7-trihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 71)

Paso 1: metilo 4-(benciloxi)-10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metilo 10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (Ejemplo 68, paso 3, 0.530 g 0.84 mmol), PF_3 (0.330 g, 1.26 mmol) y BnOH (0.13 mL, 1.26 mmol) en TF (4 mL) a 0 °C se añadió DIAD (0.25 mL, 1.26 mmol) por goteo. La reacción fue agitada a 0 °C 10 min y se dejó calentar a temperatura ambiente y agitada por 30 min. El TF fue removido y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-50% gradiente). El producto (0.546 g, 90%) se obtuvo como un sólido de color amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 0.10 (s, 3 H) 0.10 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 2.05 (ddd, *J*=14.2, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.30 (dd, *J*=14.2, 7.7 Hz, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 4.95 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.11 - 5.18 (m, 2 H) 5.22 (br. s., 1 H) 6.14 (ddd, *J*=10.1, 7.7, 6.0 Hz, 1 H) 6.19 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.24 - 6.30 (m, 2 H) 6.56 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 6.59 - 6.65 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 5 H) 7.54 (s, 1 H). LC-MS 721.5 $[M+H]^+$, RT 1.95 min.

Paso 2: metilo 4-(benciloxi)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metilo 4-(benciloxi)-10-(((tert-butilodimetilosililo)oxi)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (0.546 g, 0.63 mmol) en TF (1.5 mL) se añadió solución TBAF (1M TF, 1.50 mL, 1.50 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 30

198

min hasta que el material de inicio se consumió por completo. El TF fue removido y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-100% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (0.385 g, 84 %).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 2.02 (ddd, *J*=14.2, 6.0, 2.0 Hz, 1 H) 3.28 (dd, *J*=14.2, 7.9 Hz, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 4.91 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.09 - 5.23 (m, 3 H) 6.13 (ddd, *J*=10.4, 7.9, 6.0 Hz, 1 H) 6.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.25 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 6.54 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H) 6.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 5 H) 7.55 (s, 1 H). LC-MS 607.6 $[M+H]^+$, RT 1.30 min.

Paso 3: metilo 4-(benciloxi)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metilo 4-(benciloxi)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-(hidroximetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (0.385 g, 0.63 mmol) en DCM (6.5 mL) se añadió MnO_2 activado (0.6 g+0.6 g, 6.2 mmol +6.2 mmol) en 2 porciones a intervalos de 30 min. La reacción se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material de inicio, el MnO_2 se filtró y se lavó con DCM. El licor matriz se concentró y el producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 40-80% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (0.285 g, 75 %).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 2.06 (ddd, *J*=14.2, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.32 (dd, *J*=14.2, 8.0 Hz, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.10 (s, 3 H) 4.92 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.13 - 5.25 (m, 3 H) 6.17 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.22 (ddd, *J*=10.2, 8.0, 6.0 Hz, 1 H) 6.29 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 6.55 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.33 - 7.48 (m, 5 H) 7.72 (s, 1 H) 9.92 (s, 1 H). LC-MS 605.4 $[M+H]^+$ RT 1.61 min.

Pasos 4-5: metilo 4-(benciloxi)-10-(((tert-butoxicarbonilo)(etil)amina)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metilo 4-(benciloxi)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-10-formilo-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (1.05 g, 1.74 mmol) en dicloroetano (10 mL) se añadió clorhidrato de etilamina 284 mg, 3.5 mmol) seguido de NEt_3 (0.49 mL, 3.5 mmol). La mezcla se agitó por 5 min a temperatura ambiente, luego se añadió AcOH (0.20 mL, 3.5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 5 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (740 mg, 3.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por ~2 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído inicial se consumió por completo. La mezcla fue diluida con DCM (10 mL) y luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuosa saturada, 5 mL). La capa orgánica se separó utilizando un separador de fase PTFE, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se removió y el producto crudo resultante se obtuvo (1.45 g, cant.) como un aceite de color amarillo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 634.5 $[M+H]^+$, RT 1.23 min.

199

A una solución del producto obtenido (1.45 g) en C_2Cl_2 (10 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (760 mg, 3.5 mmol) a temperatura ambiente. Después del consumo completo del material de inicio, El disolvente se removió bajo presión reducida, luego el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-40% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0.94 g, 74% en dos pasos) como un sólido de color amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 1.01 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.50 (s, 9 H) 2.05 (ddd, *J*=14.3, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.25 (q, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.31 (dd, *J*=14.3, 7.7 Hz, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.71 (s, 2 H) 4.93 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.12 - 5.25 (m, 3 H) 6.24 (ddd, *J*=10.1, 7.7, 6.0 Hz, 1 H) 6.28 - 6.33 (m, 2 H) 6.39 (br. s., 1 H) 6.54 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.43 - 7.47 (m, 2 H) 7.51 - 7.57 (m, 3 H). LC-MS 734.5 $[M+H]^+$ RT 1.65 min.

Paso 6: (cis)-metilo 4-(bencilooxi)-10-(((tert-butoxicarbonilo)(etil)amina)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-6,7-dihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metilo 4-(bencilooxi)-10-(((tert-butoxicarbonilo)(etil)amina)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (120 mg, 0.16 mmol) en acetona (1.0 mL), t-BuOH (1.0 mL) y H_2O (0.5 mL) se añadió NMO (30 mg, 0.26 mmol) seguido de K_2OsO_4*$2H_2O$ (3 mg, 0.008 mmol, 5 mol%). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y luego la reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ (10% aq, 5 mL). El producto se extrajo con DCM (3x7 mL) y la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4. Se removieron los disolventes y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-100% gradiente). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (64.8 mg, 52 %).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 0.98 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H) 1.95 (dd, *J*=14.8, 4.4 Hz, 1 H) 3.00 (dd, *J*=14.8, 0.6 Hz, 1 H) 3.20 (q, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.47 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.20 - 4.29 (m, 2 H) 4.43 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 4.85 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 4.97 (dd, *J*=5.5, 2.7 Hz, 1 H) 5.09 (d, *J*=10.7 Hz, 1 H) 5.21 (dd, *J*=15.4, 0.8 Hz, 1 H) 5.40 (d, *J*=10.7 Hz, 1 H) 6.19 (br. s., 1 H) 6.46 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 3 H) 7.52 - 7.56 (m, 2 H). LC-MS 768.8 $[M+H]^+$ RT 1.57 min.

Paso 7: (cis)-metilo 10-(((tert-butoxicarbonilo)(etil)amina)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4,6,7-trihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

Una solución de (cis)-metilo 4-(bencilooxi)-10-(((tert-butoxicarbonilo)(etil)amina)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-6,7-dihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (86.0 mg, 0.11 mmol) en EtOAc fue hidrogenada en Pd/C (10%, 20 mg) a 1 atm H_2 por 1 h hasta que el material de inicio fue consumido. El catalizador luego se filtró y el filtrado se lavó con DCM. El licor matriz se concentró y purificó por cromatografía en columna (EtOAc). El producto (57.9 mg, 76%) se obtuvo como un sólido de color amarillento.

200

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.00 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.51 (s, 9 H) 1.93 (dd, *J*=15.1, 4.1 Hz, 1 H) 3.12 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 3.15 - 3.24 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.23 - 4.29 (m, 1 H) 4.58 - 4.68 (m, 2 H) 4.86 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H) 5.20 - 5.33 (m, 2 H) 6.27 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 6.38 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) . LC-MS 676.4 $[M-H]^-$, 678.5 $[M+H]^+$ RT 1.47 min.

Pasos 8-9: (cis)-10-((Etilamina)metilo)-4,6,7-trihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de (cis)-metilo 10-(((tert-butoxicarbonilo)(etil)amina)metilo)-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4,6,7-trihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (57.0 mg, 0.06 mmol) en EtOAc (1 mL) se añadió LiI (24.0 mg, 0.18 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después >90% reacción de conversión se enfrió a temperatura ambiente y acidificó con 1M HCl (1 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3x7 mL), luego la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y el disolvente se removió. El residuo se purificó por preparativo HPLC proporcionando (cis)-10-(((tert-butoxicarbonilo)(etil)amina)metilo)-4,6,7-trihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (16.4 mg, 29%). LC-MS 662.5 $[M-H]^-$, 664.5 $[M+H]^+$ RT 1.58 min.

A una solución de (cis)-10-(((tert-butoxicarbonilo)(etil)amina)metilo)-4,6,7-trihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (16.4 mg, 0.025 mmol) obtenida anteriormente en DCM (0.5 mL) se añadió i-Pr_3SiH (0.1 mL) seguido de TFA (0.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 h y se monitoreó por LC/MS. Una vez que se observó la eliminación completa de ambos grupos protectores, el disolvente se removió bajo presión reducida. La adición de solución HCl (2M Et_2O, 0.50 mL) al residuo aceitoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla fue diluida con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y lavado con Et_2O. La sal de producto HCl se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido (6.0 mg, 16% en 2 pasos). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.40 - 1.52 (m, 1 H) 3.02 - 3.12 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.27 (ddd, *J*=10.4, 6.3, 4.4 Hz, 1 H) 4.44 (br. s., 2 H) 4.51 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 4.94 (br. s., 1 H) 5.29 (br. s., 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 12.92 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 412.2 $[M+H]^+$, 414.3 $[M+H]^+$ RT 0.59 min.

Ejemplo 72
1-bencilo-8-cloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 72)

Paso 1: N-bencilo-2-(but-3-in-2-ilooxi)-4-clorobenzamida

A una solución de N-bencilo-4-cloro-2-hidroxibenzamida (2.55 g, 9.74 mmol), but-3-in-2-ol (1.00 mL, 12.70 mmol) y PF_3 (3.30 g, 12.58 mmol) en TF (40 mL) a 0 °C se añadió

DIAD (2.50 mL, 12.61 mmol) por goteo. Se dejó que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El TF se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos (gradiente 0-40%). El producto N-bencilo-2-(but-3-in-2-ilooxi)-4-clorobenzamida (2.80 g, 92%) se obtuvo como un sólido sin color.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.55 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H) 2.56 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 4.61 (dd, *J*=14.8, 5.4 Hz, 1 H) 4.70 (dd, *J*=14.8, 5.4 Hz, 1 H) 4.93 (qd, *J*=6.5, 2.2 Hz, 1 H) 7.12 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 2 H) 7.15 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 4 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.18 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 314.1/316.2 $[M+H]^+$, RT 1.36 min.

Paso 2: N-bencilo-2-(but-3-in-2-ilooxi)-4-clorobenzotioamida

A N-bencilo-2-(but-3-in-2-ilooxi)-4-clorobenzamida (2.72 g, 8.67 mmol) se añadió TF (50 mL) seguido del reactivo Lawesson (2.10 g, 5.19 mmol). La reacción se calentó a 60 °C por 1 h. El TF fue removido y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos (gradiente 0-20%). El producto N-bencilo-2-(but-3-in-2-ilooxi)-4-clorobenzotioamida (2.82 g, 99%) se obtuvo como un sólido de color amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.40 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 2.52 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 4.87 (qd, *J*=6.6, 1.9 Hz, 1 H) 4.95 (dd, *J*=15.1, 4.7 Hz, 1 H) 5.04 (dd, *J*=15.1, 4.7 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.31 - 7.46 (m, 5 H) 8.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 9.19 (br. s., 1 H). LC-MS 330.0/332.0 $[M+H]^+$, RT 1.42 min.

Paso 3: etil 1-bencilo-8-cloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-carboxilato

A una solución de *N*-bencilo-2-(but-3-in-2-ilooxi)-4-clorobenzotioamida (2.17 g, 6.58 mmol) y NEt_3 (3.0 mL, 21.52 mmol) en tolueno (90 mL) se añadió etil 2-bromo-3-cloro-3-oxopropanoato (2.40 g, 10.46 mmol) por goteo por 10 min. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2.5 h hasta que se observó el consumo completo del material de inicio. Luego la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 3 h para completar el ciclo de adición. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con EtOAc (100 mL) y el sólido resultante se separó por filtración. El licor matriz se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc/hexanos (gradiente 0-60%). Se obtuvo el producto etil 1-bencilo-8-cloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-carboxilato (1.77 g, 66%).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.40 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.57 (br. s, 3 H) 4.40 (qd, *J*=7.1, 2.2 Hz, 2 H) 4.94 - 5.12 (m, 1 H) 5.31 (br. s, 2 H) 6.86 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 7.19 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.29 - 7.41 (m, 4 H) 8.12 (s, 1 H). LC-MS 410.1/412.0 $[M+H]^+$, RT 1.46 min.

Paso 4: 1-bencilo-8-cloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico

A una suspensión de etil 1-bencilo-8-cloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-carboxilato (1.77 g, 4.31 mmol) en TF (15 mL) se añadió solución LiOH (1M aq, 6.0 mL, 6.0 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 30 min.

202

Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se acidificó con1 M HCl a f~2. El sólido se filtró y se lavó con H_2O y Et_2O. Después de secado, se obtuvo el producto deseado 1-bencilo-8-cloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (1.54 g, 93%).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.58 (s, 3 H) 5.03 - 5.17 (m, 1 H) 5.34 - 5.71 (m, 2 H) 6.94 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 7.37 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 14.12 (s, 1 H). LC-MS 382.0/384.0 $[M+H]^+$, RT 1.41 min.

Ejemplo 73

5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 73)

Una suspensión de 1-bencilo-8-cloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (Ejemplo 72, 62.0 mg, 0.16 mmol) en MeOH (3 mL) y AcOH (1 mL) fue hidrogenada en $Pd(OH)_2$/C (20%, 30 mg) a 60 psi por 4 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se lavó con MeOH. Después de la concentración del licor matriz, el residuo fue triturado con Et_2O y el sólido se filtró y se lavó con Et_2O. El producto (13.4 mg, 32%) se obtuvo como un sólido de color blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H) 5.45 (q, *J*=6.0 Hz, 1 H) 7.05 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.13 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 7.48 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H). LC-MS 256.1 $[M-H]^-$, 258.0 $[M+H]^+$, RT 0.95 min.

Ejemplo 74

5-metilo-2-oxo-8-(pirrolidina-1-ilo)-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 74)

1-bencilo-8-cloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (Ejemplo 72, 0.206 g, 0.54 mmol), 2-(2`-di-*tert*-butilofosfina)acetato de bifenilopaladio(II) (12.5 mg, 5 mol%) y t-BuONa (0.12 g, 1.25 mmol) fueron mezclados bajo un Argón en un frasco secado con una pistola de calor. Se añadió anhidro tolueno (2.5 mL) a la mezcla seguido de pirrolidina (60 µL, 0.73 mmol). La reacción fue calentada bajo Argón a 80 °C por 1 h, luego se añadió catalizador Pd adicional (7.0 mg). Después de calentar por otras 2 h a 80 °C, se observó el consumo completo del material de inicio. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se inactivó con HCl (1M aq, 10 mL). El producto se extrajo con DCM (3x10 mL). Después de secar la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se removieron los disolventes. El residuo fue triturado con Et_2O y el sólido resultante fue filtrado y secado. El material obtenido (0.170 g) se lavó con MeOH (~2 mL) para proporcionar 1-bencilo-5-metilo-2-oxo-8-(pirrolidina-1-ilo)-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.110 g, 49%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55 (br. s., 3 H) 1.92 (t, *J*=6.3 Hz, 4 H) 3.28 (t, *J*=6.3 Hz, 4 H) 5.15 (br. s., 1 H) 5.47 (br. s., 2 H) 6.13 - 6.24 (m, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 3 H)

7.33 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H) 7.43 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 14.39 (br. s., 1 H). LC-MS 417.1 $[M+H]^+$, RT 1.46 min.

Una solución de 1-bencilo-5-metilo-2-oxo-8-(pirrolidina-1-ilo)-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.100 g, 0.24 mmol) en MeOH (5 mL) y AcOH (5 mL) fue hidrogenada en $Pd(OH)_2/C$ (20%, 50 mg) a 60 psi de H_2 durante la noche. El producto se precipitó a partir de la mezcla. Los disolventes fueron cuidadosamente decantados y el producto se disolvió en DCM. El catalizador se separó por filtración a través de Celita y el filtrado se lavó con DCM. El licor matriz se concentró, el residuo fue triturado con Et_2O y el sólido se filtró para proporcionar 5-metilo-2-oxo-8-(pirrolidina-1-ilo)-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (0.050 g, 64%).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 1.67 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H) 2.04 - 2.09 (m, 4 H) 3.35 - 3.44 (m, 4 H) 5.19 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 6.11 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.41 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 12.37 (br. s., 1 H) 13.88 (br. s., 1 H). LC-MS 325.1 $[M-H]^-$, 327.1 $[M+H]^+$, RT 1.15 min.

Ejemplo 75

8-(3-(dimetiloamina)pirrolidina-1-ilo)-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 75)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en dos pasos descrito para el Ejemplo 74 a partir de 1-bencilo-8-cloro-5-metilo-2-oxo-2,5-dihidro-1H-cromeno[4,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (Ejemplo 72) para proporcionar el compuesto del título (26%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H) 2.22 - 2.37 (m, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.81 (s, 6 H) 3.33 - 3.43 (m, 1 H) 3.52 - 3.67 (m, 2 H) 3.74 - 3.83 (m, 1 H) 3.89 - 4.04 (m, 1 H) 5.33 (q, *J*=6.3 Hz, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 6.43 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 11.14 (br. s., 1 H) 12.93 (br. s., 1 H) 14.64 (br. s., 1 H) LC-MS 368.2 $[M-H]^-$, 370.3 $[M+H]^+$, RT 1.03 min (Método polar).

Ejemplo 76

9-(dimetiloamina)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 76)

Pasos 1-2: 4-(3-clorofenoxi)ácido butanoico

A una suspensión de K_2CO_3 (7.6 g, 55 mmol) en acetona (100 mL) se añadió 3-clorofenol (5.4 mL, 50mmol). Después de calentar a 60 °C por 16 hrs, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con Et_2O y los filtrados combinados se concentraron. El residuo crudo se disolvió en Et_2O (200 mL) y se lavó con 10% NaOH (100 mL). La capa orgánica fue separada, secada con $MgSO_4$, luego filtrada, y concentrada para proporcionar el producto como un aceite claro. Sin purificación adicional, el material obtenido fue disuelto en EtOH (20 mL) y se añadió 10% NaOH. La solución turbia luego se calentó a 70 °C por 30 min. La solución clara resultante se enfrió a

0 °C y se neutralizó con HCl concentrado. El aceite resultante luego se extrajo con C_2Cl_2, secado con Na_2SO_4, luego filtrado, y concentrado para proporcionar el producto como un aceite claro (7.3 g, 70%).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 2.09 - 2.20 (m, 2 H) 2.57 - 2.64 (m, 2 H) 4.04 (t, *J*=6.07 Hz, 2 H) 6.80 (ddd, *J*=8.35, 2.44, 0.87 Hz, 1 H) 6.91 (t, *J*=2.17 Hz, 1 H) 6.95 (ddd, *J*=7.92, 1.93, 0.87 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=8.16 Hz, 1 H). LC-MS: 213.1 $[M-H]^-$, RT 1.12 min.

Paso 3: 8-cloro-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona

4-(3-clorofenoxi)ácido butanoico (6.5 g, 30.2 mmol) en PPA (40 g) se calentó a 90 °C por 1 hr. La solución resultante de color naranja se vertió sobre hielo. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 X 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10% NaOH y salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron, y concentraron. El residuo crudo se purificó sobre gel de sálica (9:1 Hexano/EA) para proporcionar un producto como un sólido de color amarillo claro (2.5 g, 43%).

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 2.19 - 2.30 (m, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 2 H) 4.24 - 4.31 (m, 2 H) 7.09 - 7.13 (m, 2 H) 7.74 (dd, *J*=8.28, 0.47 Hz, 1 H). LC-MS: 198.1 $[M+H]^+$, RT 1.22 min.

Paso 4: N-(8-cloro-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iloideno)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina

A una solución de 8-cloro-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona(2.5 g, 12.8 mmol), dimetoxilbenciloamina (2.1 mL, 14 mmol), y Et_3N (5.3 mL, 39 mmol) en C_2Cl_2 (25 mL) se añadió una 1M de solución $TiCl_4$ (7.7 mL, 7.7 mmol) por goteo a 0 °C por 30 min. Después de finalización, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, luego inactivada con $NaHCO_3$ saturada. El producto se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, luego se filtraron y concentraron para proporcionar un producto crudo que fue utilizado inmediatamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS: 348.3 $[M+H]^+$, RT 0.87 min.

Paso 5: metilo 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato

Una solución de *N*-(8-cloro-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-iloideno)-1-(2,4-dimetoxifenilo)metanamina (4.4 g crudo) y trimetilo metanotricarboxilato (4.9 g, 25.6 mmol) en F_2O (13 mL) se calentó a 230 °C por 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purifico sobre gel de sálica EtOAc/Hex (0-60% gradiente) para proporcionar el producto (2.6 g, 43%) como una espuma de color amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, CCl_3-*d*) δ ppm 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 3.18 (dd, *J*=15.09, 3.90 Hz, 1 H) 3.63 - 3.68 (m, 3 H) 3.75 - 3.79 (m, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 4.37 (dd, *J*=9.81, 6.34 Hz, 1 H) 4.41 - 4.50 (m, 1 H) 4.93 - 5.04 (m, 1 H) 5.15 (d, *J*=15.76 Hz, 1 H) 6.32 - 6.44 (m, 2 H) 6.94 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 13.80 (s, 1 H). LC-MS: 470.1 $[M-H]^-$, RT 1.45 min.

205

Pasos 6-7 9-(dimetiloamina)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico

Metilo 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (0.3 g, 0.6 mmol), NaOtBu (173 mg, 0.18 mmol), y 2-(2`-di-*tert*-butilofosfina)acetato de bifenilopaladio(II) (3 mg) se pesaron en un frasco y desgasificados con Argón. Se añadió tolueno (6 mL) seguido de Me_2NH (1.2 mL, 2M solución) y el frasco se selló bajo Argón y calentado a 90 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, vertido en 1M HCl y extraído con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y concentró. El residuo crudo fue disuelto en DCM y triturado con Et_2O. Luego el sólido se filtró para proporcionar un producto semipuro el cual fue disuelto en TFA (1 mL) y agitado a temperatura ambiente por 1 hr en este punto se añadió MeOH (3 mL) y el precipitado fue filtrado para proporcionar material puro (42 mg, 23%) como un sólido de color amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (t, *J*=6.11 Hz, 2 H) 3.01 (s, 6 H) 4.46 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H) 6.47 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H) 6.64 (dd, *J*=8.83, 2.52 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 12.68 - 12.79 (m, 1 H) 13.79 (br. s., 1 H). LC-MS: 317.1 $[M+H]^+$, RT 1.25 min.

Ejemplo 77

4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-ilo)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 77)

El compuesto del título se preparó a partir de metilo 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 76, paso 5) y pirrolidina según el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 76 (pasos 6-7)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 - 2.04 (m, 4 H) 2.65 (t, *J*=1.00 Hz, 2 H) 3.27 - 3.33 (m, 4 H) 4.45 (t, *J*=6.23 Hz, 2 H) 6.31 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.44 - 6.52 (m, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.67 Hz, 1 H) 12.67 - 12.79 (m, 1 H) 13.73 - 13.85 (m, 1 H). LC-MS: 343.2 $[M+H]^+$, RT 1.29 min.

Ejemplo 78

9-(3-(dimetiloamina)pirrolidina-1-ilo)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 78)

El compuesto del título se preparó a partir de metilo 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 76, paso 5) y 3-dimetiloaminapirrolidina según el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 76 (pasos 6-7). El producto final se obtuvo como la sal de clorhidrato después del tratamiento con HCl/Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.29 - 2.40 (m, 1 H) 2.40 - 2.49 (m, 1 H) 2.65 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H) 2.82 (dd, *J*=7.05, 4.93 Hz, 6 H) 3.30 - 3.39 (m, 2 H) 3.55 - 3.66 (m, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.47 (t, *J*=6.23 Hz, 2 H) 6.42 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.56 (dd, *J*=8.83,

2.29 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 11.44 - 11.58 (m, 1 H) 12.73 - 12.86 (m, 1 H) 13.74 - 13.89 (m, 1 H). LC-MS 386.2 $[M+H]^+$, RT 0.76 min.

Ejemplo 79

9-((cis,cis)-6-(dibenciloamina)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-ilo)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3- trifluoroacetato de ácido carboxílico (Cpd 79)

El compuesto del título se preparó a partir de metilo 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencilo)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 76, paso 5) y (cis,cis)-*N*,*N*-dibencilo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-amina según el procedimiento de dos pasos descrito por Ejemplo 76 (pasos 6-7) para proporcionar el producto final como la sal de trifluoracetato.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 - 1.86 (m, 2 H) 2.62 (s, 2 H) 3.10 - 3.19 (m, 2 H) 3.34 (br. d, *J*=1.00 Hz, 2 H) 3.75 (br. s., 3 H) 4.45 (s, 2 H) 6.27 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.39 - 6.46 (m, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.67 Hz, 1 H) 7.50 (br. s., 5 H) 7.58 - 7.71 (m, 4 H) 12.74 - 12.82 (m, 1 H) 13.74 - 13.83 (m, 1 H). LC-MS: 550.2 $[M+H]^+$, RT 0.88 min.

Ejemplo 80

9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 80)

A una solución de 9-((cis,cis)-6-(dibencilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (Ejemplo 79, 60 mg, .1 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió 20% $Pd(OH)_2$/C (100 mg). La mezcla fue agitada bajo H_2 (1 atm) por 3 hrs. A continuación, la suspensión se filtró través de Celita y se concentró. El residuo fue tratado con HCl/Et_2O, a continuación, el sólido se filtró y se lavó con Et_2O para dar el producto sal HCl (44 mg, 99%) como un sólido de color amarillo brillante.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.17 (br. s., 2 H) 2.40 - 2.46 (m, 1 H) 2.63 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 3 H) 3.62 (d, *J*=10.09 Hz, 2 H) 4.45 (t, *J*=6.19 Hz, 2 H) 6.37 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.48 - 6.54 (m, 1 H) 7.39 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 8.46 (br. s., 2 H) 12.71 - 12.83 (m, 1 H) 13.73 - 13.87 (m, 1 H). LC-MS: 370.3 $[M+H]^+$, RT 0.71 min.

Ejemplo 81

2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 81)

Paso 1: metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato

Una solución de *N*-(8-cloro-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (Ejemplo 76, paso 4, 1.5 g crudo, 4.4 mmol) y dimetil 2-(metoximetileno)malonato (1.5 g, 8.6 mmol) en Ph_2O (5 mL) fue calentado a 230 °C por 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó sobre gel de

sílice utilizando EtOAc/Hex (0-60% gradiente) para proporcionar el producto (1.1 g, 56%) como una espuma de color amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.45 - 2.57 (m, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.34 - 4.43 (m, 1 H) 4.43 - 4.53 (m, 1 H) 5.10 (d, *J*=15.29 Hz, 1 H) 5.28 (d, *J*=15.37 Hz, 1 H) 6.33 - 6.43 (m, 2 H) 6.95 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 (dd, *J*=1.77, 0.59 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H).

Paso 2: 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico

A una solución de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (1.1 g, 2.4 mmol) en THF se añadió LiOH acuoso (3.0 mL, 1M). La solución fue calentada a 60 °C por 1 hr y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 1H HCl (10 mL) y fue extraída con DCM (20 mL). La fase orgánica secó con Na_2SO_4, filtrada y concentrada para dar un producto (0.75 g, 71%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.55 - 2.67 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.40 - 4.47 (m, 1 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 5.19 (d, *J*=15.37 Hz, 1 H) 5.37 (d, *J*=15.45 Hz, 1 H) 6.37 - 6.46 (m, 2 H) 6.88 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.12 - 7.23 (m, 2 H) 7.26 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H). LC-MS: 442.3 $[M+H]^+$, RT 1.39 min.

Pasos 3-4: 2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico

9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (150 mg, 0.34 mmol), NaOtBu (100 mg, 1.02 mmol), y 2-(2`-di-*tert*-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (3 mg) se pesaron en un frasco y se degasificaron con argón. Se añadió tolueno (3 mL) seguido por pirrolidina (60 µL, 0.68 mmol) y el frasco selló en atmósfera de argón y se calentó a 90 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 1M HCl y fue extraída con DCM. La fase orgánica combinada secó sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El residuo de crudo fue disuelto en DCM y triturado con Et_2O. A continuación, el sólido se filtró para proporcionar un sólido semipuro que se disolvió en TFA (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr momento en el que se añadió MeOH (3 mL) y el precipitado se filtró para dar un producto (42 mg, 23%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 - 2.01 (m, 4 H) 2.70 (t, *J*=6.07 Hz, 2 H) 3.31 (t, *J*=6.42 Hz, 4 H) 4.47 (t, *J*=6.19 Hz, 2 H) 6.31 (d, *J*=2.29 Hz, 1 H) 6.48 (dd, *J*=8.75, 2.29 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 13.18 - 13.25 (m, 1 H). LC-MS: 327.1 $[M+H]^+$, RT 0.70 min.

Ejemplo 82

9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 82)

9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (Ejemplo 81, paso 2, 150 mg, 0.34 mmol), NaOtBu (100 mg,

208

1.02 mmol), y 2-(2`-di-*tert*-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (3 mg) se pesaron en un frasco y se degasificaron con argón. Se añadió tolueno (3 mL) seguido por N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (100 µL, 0.68 mmol) y el frasco selló en atmósfera de argón y se calentó a 90 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 1M HCl y fue extraída con DCM. La fase orgánica combinada secó sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El residuo de crudo fue disuelto en DCM y triturado con Et_2O. A continuación, el sólido se filtró para proporcionar un sólido semipuro que se disolvió en TFA (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr momento en el cual, el exceso de TFA se eliminó de la mezcla de reacción. Se añadió una solución de 2M HCl en Et_2O. El sólido de color naranja que precipitó separó por filtración y se enjuagó con Et_2O para proporcionar un producto (80 mg, 62%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 2.41 - 2.49 (m, 1 H) 2.71 (s, 2 H) 2.84 (t, *J*=5.52 Hz, 6 H) 3.28 - 3.40 (m, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.94 - 4.06 (m, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 6.42 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.51 - 6.63 (m, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.67 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 11.00 - 11.10 (m, 1 H).. LC-MS: 370.1 $[M+H]^+$, RT 0.39 min.

Ejemplo 83

4-hidroxi-5-metil-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 83)

Paso 1: 4-bromo-2-(2-metilaliloxi)benzaldehído

A una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído (10.0 g, 49.8 mmol) en DMF (25 mL), se añadió K_2CO_3 (7.6 g, 54.7 mmol) y 3-bromo-2-metilprop-1-ene (5.5 mL, 54.7 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 hrs y entonces se vertió en H_2O (100 mL). La fase acuosa fue extraída con Et_2O (3 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas secaron sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas para dar el compuesto del título como un aceite claro (11.8 g, 93%) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.79 (d, *J*=0.55 Hz, 3 H) 4.47 (s, 2 H) 4.95 - 5.09 (m, 2 H) 7.04 - 7.14 (m, 2 H) 7.63 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 10.39 (d, *J*=0.79 Hz, 1 H).

Paso 2: 1-(4-bromo-2-(2-metilaliloxi)fenil)prop-2-en-1-ol

A una solución de 4-bromo-2-(2-metilaliloxi)benzaldehído (1.05 g, 4.1 mmol) en THF (10 mL), enfriada a 0 °C, se añadió bromuro vinilmagnesio (4.5 mL, 4.5 mmol, 1M/THF). La solución se agitó a 0 °C por 30 min, se calentó a temperatura ambiente, y a continuación, se dejó agitar por un adicional de 30 min momento en el cual la reacción se había completado por TLC. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl (5 mL) y entonces se vertió en H_2O (50 mL). La fase acuosa fue extraída con Et_2O (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas secaron sobre $MgSO_4$,

filtradas y concentradas. El residuo crudo fue purificado en gel de sílice (3:2 Hexano/EA) para dar el compuesto del título como un aceite claro (84%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.86 (d, *J*=0.47 Hz, 3 H) 4.48 (s, 2 H) 5.05 (tt, *J*=1.61, 0.88 Hz, 1 H) 5.12 (t, *J*=1.18 Hz, 1 H) 5.20 (dt, *J*=10.40, 1.46 Hz, 1 H) 5.34 (dt, *J*=17.20, 1.53 Hz, 1 H) 5.43 - 5.49 (m, 1 H) 6.10 (ddd, *J*=17.18, 10.40, 5.52 Hz, 1 H) 7.03 (d, *J*=1.81 Hz, 1 H) 7.13 (dd, *J*=8.12, 1.81 Hz, 1 H) 7.24 (dd, *J*=8.08, 0.51 Hz, 1 H). LC-MS: 283.4 $[M-H]^-$, RT 1.39 min.

Paso 3: 8-bromo-3-metil-2,5-dihidrobenzo[b]oxepin-5-ol

A una solución de 1-(4-bromo-2-(2-metilaliloxi)fenil)prop-2-en-1-ol (5.0 g, 17.7 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se añadió catalizador Grubbs' de segunda generación (400 mg, 3 mol%). La mezcla de reacción se agitó durante 16 hrs a temperatura ambiente y después se concentró. La mezcla de reacción cruda se purificó sobre gel de sílice (1:1 Hexano/EA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.58 - 1.63 (m, 3 H) 4.37 - 4.50 (m, 2 H) 5.37 (br. s., 1 H) 5.78 (dq, *J*=4.70, 1.66 Hz, 1 H) 7.20 - 7.23 (m, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 2 H).

Paso 4: 8-bromo-3-metilbenzo[b]oxepin-5(2H)-ona

A una solución de 8-bromo-3-metil-2,5-dihidrobenzo[b]oxepin-5-ol (3.5 g, 13.8 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se añadió MnO_2 (6.0 g, 69 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 hrs momento en el cual la reacción se había completado según TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (2.8 g, 80%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.05 - 2.10 (m, 3 H) 4.64 - 4.69 (m, 2 H) 6.32 - 6.36 (m, 1 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.33 (dd, *J*=8.51, 1.97 Hz, 1 H) 7.87 (dd, *J*=8.51, 0.24 Hz, 1 H). LC-MS: 253.1 $[M+H]^+$, RT 0.92 min.

Paso 5: 8-bromo-3-metil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona

A una solución de 8-bromo-3-metilbenzo[b]oxepin-5(2H)-ona (2.5 g, 10 mmol) en EtOH/THF (5:1) (12 mL) se añadió PtO_2 (60 mg). El frasco se evacuó y se vuelve a rellenar entonces con H_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 hrs momento en el cual la reacción se había completado por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro (2.3 g, 91%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (d, *J*=7.80 Hz, 3 H) 2.53 - 2.58 (m, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 3.87 (dd, *J*=12.30, 6.86 Hz, 1 H) 4.29 (dd, *J*=12.30, 5.44 Hz, 1 H) 7.33 (dd, *J*=8.35, 1.81 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=1.81 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H). LC-MS: 257.0 $[M+H]^+$, RT 0.88 min.

Paso 6: N-(8-bromo-3-metil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina

A una solución de 8-bromo-3-metil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona (2.5 g, 10.0 mmol), dimetoxilbencilamina (1.6 mL, 11 mmol), y Et_3N (4.2 mL, 30 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se añadió una solución 1M de $TiCl_4$ (6.0 mL, 6.0 mmol) por goteo a 0 °C por 30

210

min. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación, la reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$. El producto fue extraído con DCM y las fases orgánicas combinadas secaron sobre Na_2SO_4, y luego se filtró y se concentró para dar un crudo *N*-(8-bromo-3-metil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina que se utilizó inmediatamente en el próximo paso sin purificación adicional. LC-MS: 406.2 $[M+H]^+$, RT 0.65 min.

Paso 7: metil 9-bromo-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato

Una solución de *N*-(8-bromo-3-metil-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (3.7 g, crudo) y trimetil metanotricarboxilato (3.4 g, 18 mmol) en Ph_2O (10 mL) fue calentado a 230 °C por 15 min. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y purificada en gel de sílice utilizando EtOAc/Hex (0-60% gradiente) para proporcionar el producto metil 9-bromo-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (2.6 g, 43%) como una espuma de color marrón.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.56 (d, *J*=7.72 Hz, 3 H) 3.57 - 3.66 (m, 4 H) 3.68 - 3.72 (m, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 4.14 (d, *J*=10.96 Hz, 1 H) 4.60 (dd, *J*=11.07, 6.66 Hz, 1 H) 4.90 (d, *J*=15.68 Hz, 1 H) 5.13 (br. s., 1 H) 6.35 - 6.46 (m, 2 H) 6.74 (d, *J*=8.43 Hz, 1 H) 7.31 - 7.51 (m, 3 H) 13.51 (br. s, 1 H).LC-MS: 530.2 $[M-H]^-$, RT 0.92 min.

Paso 8-9: 4-hidroxi-5-metil-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico

Metil 9-bromo-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (0.3 g, 0.6 mmol), NaOtBu (220 mg, 2.2 mmol), y 2-(2`-di-*tert*-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (12 mg) se pesaron en un frasco y se degasificaron con argón. Se añadió tolueno (6 mL) seguido por pirrolidina (0.1 mL, 1.14 mmol) y el frasco selló en atmósfera de argón y se calentó a 90 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 1M HCl y fue extraída con DCM. La fase orgánica combinada secó sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El residuo de crudo fue disuelto en DCM y triturado con Et_2O. A continuación, el sólido se filtró para proporcionar un sólido semipuro que se disolvió en TFA (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr momento en el que se añadió MeOH (3 mL) y el precipitado se filtró para dar 4-hidroxi-5-metil-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (170 mg, 70%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, *J*=7.33 Hz, 2 H) 1.91 - 2.02 (m, 4 H) 3.31 (t, *J*=6.42 Hz, 4 H) 3.51 (s, 1 H) 4.30 (dd, *J*=11.39, 3.51 Hz, 1 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 6.22 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.41 (dd, *J*=8.91, 2.36 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 13.89 (br. s., 1 H). LC-MS: 357.3 $[M+H]^+$, RT 1.36 min.

211

Ejemplo 84

9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 84)

El compuesto del título se preparó a partir de metil 9-bromo-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 83, paso 7) y 3-dimetilaminopirrolidina de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 83 (pasos 8-9). El producto final se obtuvo como la sal de hidrocloruro después de tratamiento con HCl/Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, *J*=7.33 Hz, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 2.41 - 2.49 (m, 1 H) 2.84 (br. s., 6 H) 3.29 - 3.41 (m, 2 H) 3.51 - 3.64 (m, 3 H) 3.69 - 3.79 (m, 1 H) 3.95 - 4.04 (m, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 6.34 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 6.46 - 6.53 (m, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.91 Hz, 1 H) 13.87 - 13.94 (m, 1 H). LC-MS: 400.3 $[M+H]^+$, RT 0.76 min.

Ejemplo 85

9-((cis,cis)-6-(dibencilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 85)

El compuesto del título se preparó a partir de metil 9-bromo-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 83, paso 7) y (cis,cis)-*N*,*N*-dibencil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-amina de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 83 (pasos 8-9). El producto final se obtuvo como la sal de hidrocloruro después de tratamiento con HCl/Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (d, *J*=7.41 Hz, 3 H) 1.64 - 1.72 (m, 1 H) 3.13 - 3.20 (m, 2 H) 3.38 (d, *J*=10.09 Hz, 2 H) 3.48 - 3.63 (m, 4 H) 4.30 (s, 1 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 6.18 (d, *J*=2.05 Hz, 1 H) 6.33 - 6.39 (m, 1 H) 7.41 - 7.53 (m, 11 H) 13.86 - 13.93 (m, 1 H).LC-MS: 564.4 $[M+H]^+$, RT 0.91 min.

Ejemplo 86

9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 86)

El compuesto del título se preparó a partir de 9-((cis,cis)-6-(dibencilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (Ejemplo 85) de acuerdo con el protocolo de hidrogenación descrito para el Ejemplo 80. El producto final se obtuvo como la sal de hidrocloruro después de tratamiento con HCl/Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 (d, *J*=7.33 Hz, 3 H) 2.16 (br. s., 2 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.62 (d, *J*=9.62 Hz, 2 H) 4.27 - 4.33 (m, 2 H) 4.39 - 4.46 (m, 2 H) 6.27 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 6.41 - 6.48 (m, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.91 Hz, 1 H) 8.38 - 8.44 (m, 2 H) 12.44 - 12.50 (m, 1 H) 13.86 - 13.94 (m, 1 H). LC-MS: 384.3 $[M+H]^+$, RT 0.77 min.

212

Ejemplo 87

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 87)

Paso 1: tert-butil 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-8-ilcarbamato

8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona (2.8 g, 11.7 mmol), tert-butil carbamato (2.05 g, 17.5 mmol), Cs_2CO_3 (5.7 g, 17.5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (80 mg, 3 mol%), y S-Phos (240 mg, 5 mol%) se pesaron en un frasco. El frasco se desgasifica y se llena de nuevo con argón. Se añadió dioxano (12 mL) y el frasco se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C por 24 hrs. El frasco se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción cruda se filtró a través de un tapón de Celita y se concentró. El residuo crudo fue purificado en gel de sílice (9:1 Hexano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja claro (2.0 g, 63%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 2.05 - 2.12 (m, 2 H) 2.70 - 2.76 (m, 2 H) 4.18 (t, J=6.62 Hz, 2 H) 7.20 (dd, J=8.67, 2.05 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 9.74 (s, 1 H). LC-MS: 278.1 $[M+H]^+$, RT 1.33 min.

Paso 2: tert-butil metil(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-8-il)carbamato

A una solución de tert-butil 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-8-ilcarbamato (2.0 g, 7.25 mmol), en DMF (10 mL) enfriada a 0 °C se añadió NaH (60%) (320 mg, 8.0 mmol). Se observó la evolución del gas y la mezcla se dejó agitar por 30 min momento en el cual se añadió iodometano (0.5 mL, 8.0 mmol). Después de agitar por un adicional de 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hr, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (10 mL), se vertió en H_2O (100 mL), y fue extraída con Et_2O (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas. El residuo crudo fue purificado en gel de sílice (3:2 Hexano/EA) para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro (1.82 g, 87%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.08 - 2.16 (m, 2 H) 2.74 - 2.82 (m, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 4.21 (t, J=6.54 Hz, 2 H) 7.07 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.59, 2.21 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.51 Hz, 1 H). LC-MS: 292.3 $[M+H]^+$, RT 0.82.

Pasos 3-4: 7,9-diiodo-8-(etilamina)-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona

A una solución de tert-butil metil(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-8-il)carbamato (1.82 g, 6.3 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TFA (4.0 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 24 hrs momento en el cual el material de inicio se había consumido completamente según LC-MS. La mezcla de reacción se concentró *en vacuo* y el residuo de crudo fue disuelto en DCM (20 mL). NIS (2.84 g, 12.6 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 hr. La mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo fue purificado en gel de sílice (4:1

213

Hexano/EA) para dar el compuesto del título como un aceite de color rojo claro (2.45 g, 88%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.25 (quin, *J*=6.76 Hz, 2 H) 2.86 - 2.92 (m, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 4.29 - 4.36 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H).LC-MS: 443.9 $[M+H]^+$, RT 1.49 min.

Paso 5: 9-iodo-8-(metilamino)-7-((trimetilsililo)etinilo)-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona

A un frasco se añadió 7,9-diiodo-8-(etilamina)-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona (2.0 g, 4.5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (64 mg, 2 mol%), y CuI (32 mg, 4 mol%). El frasco se desgasifica y se llena de nuevo con argón. Al frasco se añadió CH_3CN (9 mL), trietilamina (1.3 mL, 9.0 mmol), y etiniltrimetilsilano (0.77 mL, 5.4 mmol). El frasco selló en atmósfera de argón y calentó a 70 °C por 16 hrs. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo fue purificado en gel de sílice (9:1 Hexano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (750 mg, 42%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.03 - 0.02 (m, 9 H) 1.87 (s, 2 H) 2.46 - 2.53 (m, 2 H) 3.09 (d, *J*=5.28 Hz, 3 H) 4.01 (t, *J*=6.66 Hz, 2 H) 5.49 - 5.59 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H). LC-MS: 414.1 $[M+H]^+$, RT 1.68 min.

Paso 6: 10-iodo-9-metil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona

A un frasco se añadió 9-iodo-8-(metilamino)-7-((trimetilsililo)etinilo)-3,4-dihidrobenzo[b]oxepin-5(2H)-ona (1.5 g, 3.6 mmol) y CuI (760 mg, 4.0 mmol). El frasco se desgasifica y se llena de nuevo con argón. DMF (10 mL) fue añadido y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H_2O (100 mL), y fue extraída con Et_2O (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados secaron sobre $MgSO_4$, filtrados y concentrados. El residuo crudo fue purificado en gel de sílice (4:1 Hexano/EA) para dar el compuesto del título como un aceite claro (0.8 g, 65 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.92 - 2.00 (m, 2 H) 2.72 - 2.77 (m, 2 H) 4.03 - 4.07 (m, 3 H) 4.08 - 4.14 (m, 2 H) 6.33 (d, *J*=3.23 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=3.31 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H). LC-MS: 342.1 $[M+H]^+$, RT 0.81 min.

Paso 7: 9-metil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona

A una solución de 10-iodo-9-metil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona (0.8 g, 2.3 mmol) en AcOH (5 mL) se añadió polvo de zinc (1 g, 15 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 hr y después se filtró través de Celita, eluyendo con EtOAc. El filtrado se vertió en H_2O (100 mL) y fue extraído con Et_2O (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (500 mg, 99%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.14 - 2.20 (m, 2 H) 2.91 - 2.97 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 4.26 (t, *J*=6.78 Hz, 2 H) 6.55 (dd, *J*=3.19, 0.83 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.06 (d, *J*=3.23 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H). LC-MS: 216.2 $[M+H]^+$, RT 0.71 min.

214

Pasos 8-9: metil 4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de 9-metil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona (800 mg, 3.72 mmol) en DCM (10 mL) se añadió tert-butilamina (1.2 mL, 11.2 mmol). La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y $TiCl_4$ (2.3 mL, 2.3 mmol) se añadió por goteo. La adición se completó después de 20 min y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un adicional de 16 hrs. La reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y se vertió en H_2O (50 mL). La fase acuosa fue extraída con DCM (3 x 100 mL) y las fases orgánicas combinadas secaron sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada para dar un producto crudo que se utilizó inmediatamente sin purificación adicional.

Una solución de producto crudo obtenido anteriormente y trimetil metanotricarboxilato (1.0 g, 5.6 mmol) en Ph_2O (5 mL) fue calentado a 230 °C por 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente momento en el cual el producto precipita. El sólido se filtró y se enjuagó con Et_2O (20 mL) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón (480 mg, 38%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.56 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.38 (t, J=6.34 Hz, 2 H) 6.52 (dd, J=3.11, 0.75 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.37 - 7.39 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 11.72 (br. s., 1 H) 13.59 (br. s., 1 H). LC-MS: 341.3 $[M+H]^+$, 0.68 min.

Paso 10: 4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metil 4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-carboxilato (0.2 g, 0.6 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió LiI (0.24 g, 1.8 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C por 2 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 1M HCl (10 mL) y fue extraída con DCM (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón (0.12 g, 61%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.62 (t, J=6.38 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.43 (t, J=6.38 Hz, 2 H) 6.56 (dd, J=3.11, 0.75 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.43 (d, J=3.15 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 13.86 (br. s, 1 H). LC-MS 327.2 $[M+H]^+$, RT 0.73 min.

Ejemplo 88

4-hidroxi-9-metil-10-((metilamino)metil)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 88)

Paso 1: 4-(aliloxi)-3-bromobenzaldehído

A una solución de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (10.0 g, 50 mmol) en DMF (50 mL) se añadió K_2CO_3 (7.6 g, 55 mmol) y alilobromuro (4.5 mL, 52.5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 hrs momento en el cual TLC mostró el

consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 mL) y fue extraída con Et_2O (2 X 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secados sobre $MgSO_4$, filtrados y concentrados para proporcionar el producto (11.2 g, 93%) como un aceite claro.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 4.62 (s, 2 H) 5.32 (dq, *J*=10.60, 1.62 Hz, 1 H) 5.52 (dq, *J*=17.26, 1.79 Hz, 1 H) 6.10 (ddt, *J*=17.25, 10.61, 4.83, 4.83 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.81 (dd, *J*=8.43, 2.05 Hz, 1 H) 8.04 - 8.15 (m, 1 H) 9.87 (s, 1 H). LC-MS: 243.1 $[M+H]^+$ 1.46 min.

Paso 2: etil 3-(4-(aliloxi)-3-bromofenil)-2-azidoacrilato

A una solución de 4-(aliloxi)-3-bromobenzaldehído(11.2 g, 46.5 mmol) y etil 2-azidoacetato (19.0 g, 140 mmol) en EtOH (100 mL), enfriada a -10 °C, se añadió NaOEt (50 mL, 2.76 M) por goteo por 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 5 °C y agitó por 16 hrs momento en el cual la mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se añadió H_2O. El precipitado se filtró entonces y se lavó con H_2O para proporcionar un producto (10.1 g, 62%) como un polvo de color beige.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.35 (m, 3 H) 1.80 (s, 3 H) 4.31 (q, *J*=7.09 Hz, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.32 (dq, *J*=10.60, 1.62 Hz, 1 H) 5.52 (dq, *J*=17.26, 1.79 Hz, 1 H) 6.10 (ddt, *J*=17.25, 10.61, 4.83, 4.83 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 7.78 - 7.90 (m, 1 H) 8.15 - 8.22 (m, 1 H).

Paso 3: etil 6-(aliloxi)-5-bromo-1H-indol-2-carboxilato

Una solución de etil 3-(4-(aliloxi)-3-bromofenil)-2-azidoacrilato (6.5 g, 19 mmol) en xilenos (40 mL)se calentó a 140 °C por 1 hr. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo fue purificado en gel de sílice (EtOAc/Hex 1:1) para dar el compuesto del título (3.0 g, 47 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H) 4.33 (q, *J*=7.15 Hz, 2 H) 4.66 (dt, *J*=4.79, 1.59 Hz, 2 H) 5.32 (dq, *J*=10.60, 1.62 Hz, 1 H) 5.52 (dq, *J*=17.26, 1.79 Hz, 1 H) 6.10 (ddt, *J*=17.25, 10.61, 4.83, 4.83 Hz, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.07 (d, *J*=1.02 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 11.88 (s, 1 H). LC-MS: 326.1 $[M+H]^+$, RT 0.90 min.

Paso 4: etil 6-(aliloxi)-5-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato

A una solución de etil 6-(aliloxi)-5-bromo-1H-indol-2-carboxilato (5.5 g, 16.9 mmol) en DMF (17 mL), enfriada a 0 °C, se añadió NaH (60%) (0.75 g, 18.6 mmol). Se observó la evolución del gas y la mezcla se agitó por 30 min momento en el cual se añadió MeI (1.2 mL, 18.6 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hr, se añadió NH_4Cl saturado y la mezcla se vertió en H_2O y fue extraída con Et_2O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secados sobre $MgSO_4$, filtrados y concentrados para dar el producto (5.24 g, 92%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.31 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 3.86 - 3.91 (m, 3 H) 4.26 (q, *J*=7.17 Hz, 2 H) 4.55 (dt, *J*=4.95, 1.59 Hz, 2 H) 5.25 (dq, *J*=10.63, 1.47 Hz, 1 H) 5.46 (dq,

J=17.26, 1.66 Hz, 1 H) 5.97 - 6.08 (m, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.05 (d, *J*=0.79 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H). LC-MS: 340.1 $[M+H]^+$, RT 1.00 min.

Paso 5: (6-(aliloxi)-5-bromo-1-metil-1H-indol-2-il)metanol

A una solución de etil 6-(aliloxi)-5-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato (5.24 g, 15.4 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL), enfriada a -78 °C, se añadió DIBAL-H (32.4 mL, 1M). Después de agitar a -78 °C por 30 min, TLC mostró el consumo completo del material inicial. La reacción se calentó a 0 °C y una solución saturada de sales de Rochelle (30 mL) se añadió seguida por CH_2Cl_2 (100 mL). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hr. Después, la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada para proporcionar el producto (4.0 g, 87%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 3.66 (s, 3 H) 4.60 (dt, *J*=5.04, 1.62 Hz, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 5.27 (dd, *J*=10.56, 1.50 Hz, 1 H) 5.49 (dd, *J*=17.22, 1.62 Hz, 1 H) 6.04 - 6.14 (m, 1 H) 6.20 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). LC-MS: 298.0 $[M+H]^+$, RT 0.94 min.

Paso 6: 6-(aliloxi)-5-bromo-2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1H-indol

A una solución de (6-(aliloxi)-5-bromo-1-metil-1H-indol-2-il)metanol (4.8 g, 16 mmol) se añadió imidazole (1.2 g, 17 mmol) y TBSCl (2.6 g, 17 mmol). Después de agitar por 3 hrs,la solución se lavó con H_2O, salmuera, secada con Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (4:1 Hexano/EA) para proporcionar un producto (5.58 g, 85%) como un sólido blanco. LC-MS: 410.2 $[M+H]^+$, RT 1.14 min.

Paso 7: 6-(aliloxi)-2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido

A una solución de 6-(aliloxi)-5-bromo-2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1H-indol (0.2 g, 0.5 mmol) en THF (5 mL), enfriada a -78 °C) se añadió nBuLi (300 µL, 2.5M solución). Después de agitar a -78 °C por 30 min, se añadió DMF (100 µL) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (2 mL) y se vertió en H_2O. La capa acuosa fue extraída con Et_2O (2 x 20 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secados con $MgSO_4$, filtrados y concentrados para proporcionar el producto (165 mg, 92%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.03 - 0.02 (m, 6 H) 0.80 - 0.85 (m, 9 H) 3.67 (s, 3 H) 4.63 (dt, *J*=5.10, 1.55 Hz, 2 H) 4.71 (d, *J*=0.32 Hz, 2 H) 5.28 (dd, *J*=10.56, 1.42 Hz, 1 H) 5.40 - 5.47 (m, 1 H) 6.00 - 6.15 (m, 1 H) 6.33 (d, *J*=0.55 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H). LC-MS: 360.2 $[M+H]^+$, RT 1.16 min.

Paso 8: 1-(6-(aliloxi)-2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1H-indol-5-il)prop-2-en-1-ol

A una solución de 6-(aliloxi)-2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido (5.2 g, 14.6 mmol) en THF (60 mL) enfriada a 0 °C se añadió bromuro vinilmagnesio (16.0 mL, 1M). Después de agitar a 0 °C por 30 min, la solución se calentó a

temperatura ambiente y se agitó durante un adicional de 30 min momento en el cual se añadió NH_4Cl saturada (10 mL). La mezcla de reacción de crudo se vertió en H_2O y fue extraída con Et_2O (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secados con $MgSO_4$, filtrados y concentrados para proporcionar el producto (5.5 g, 98%) como un aceite de color amarillo que se usó inmediatamente en el paso posterior sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.02 - 0.03 (m, 6 H) 0.80 - 0.86 (m, 9 H) 3.63 - 3.68 (m, 3 H) 4.59 (dt, *J*=4.93, 1.60 Hz, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 4.88 - 4.94 (m, 1 H) 5.12 (d, *J*=4.81 Hz, 1 H) 5.13 - 5.19 (m, 1 H) 5.22 - 5.27 (m, 1 H) 5.40 - 5.48 (m, 1 H) 5.91 - 6.01 (m, 1 H) 6.04 - 6.14 (m, 1 H) 6.26 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H).

Paso 9: 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-5,9-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5-ol

A una solución de 1-(6-(aliloxi)-2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-1H-indol-5-il)prop-2-en-1-ol (5.5 g, 14.3 mmol) en tolueno (200 mL) se añadió catalizador Grubbs' de segunda generación (350 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a 60 °C por 3 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, concentrada, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (4:1 Hexano/EA) para proporcionar un producto como un sólido de color verde claro (2.7 g, 51%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.03 - 0.03 (m, 6 H) 0.79 - 0.86 (m, 9 H) 3.64 (s, 3 H) 4.17 - 4.28 (m, 1 H) 4.65 - 4.74 (m, 1 H) 4.76 (s, 2 H) 5.23 - 5.34 (m, 1 H) 5.47 (d, *J*=5.60 Hz, 1 H) 5.69 - 5.80 (m, 2 H) 6.30 (d, *J*=0.55 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.41 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H). LC-MS: 342.3 $[M-H_2O]^+$, RT 1.00 min.

Paso 10: 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona

A una solución de 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-5,9-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5-ol (2.7 g, 7.5 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se añadió MnO_2 en tres cargas por 2 hrs (1.5 g, 1.0 g, y 1.0 g). La mezcla de reacción se filtró través de Celita y se concentró para proporcionar un producto como un sólido naranja (2.0 g, 75%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.02 - 0.02 (m, 6 H) 0.79 - 0.84 (m, 9 H) 3.66 (s, 3 H) 4.70 (dd, *J*=4.26, 1.66 Hz, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 6.21 (d, *J*=11.82 Hz, 1 H) 6.45 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=11.82 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H). LC-MS: 358.8 $[M+H]^+$, RT 1.02 min.

Paso 11: 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona

A una solución de 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona (2.0 g, 5.6 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió PtO_2 (20 mg). El frasco se evacuó bajo vacío y vuelto a cargar con H_2. Después de agitar a temperatura ambiente por 3 hrs, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celita y se concentró para dar el compuesto del título (1.9 g, 94%) como un sólido castaño.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00 (s, 6 H) 0.81 (s, 9 H) 1.92 - 2.01 (m, 2 H) 2.65 - 2.72 (m, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 4.11 (t, *J*=6.70 Hz, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 6.43 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H). LC-MS: 360.8 $[M+H]^+$, RT 1.03 min.

218

Paso 12: N-(8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina

A una solución de 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona (2.7 g, 7.5 mmol), dimetoxilbencilamina (1.25 mL, 8.3 mmol), y Et_3N (3.1 mL, 22.5 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se añadió una solución 1M de $TiCl_4$ (4.5 mL, 4.5 mmol) por goteo a 0 °C por 30 min. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 hrs a continuación, la reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$. El producto fue extraído con DCM y las fases orgánicas combinadas secaron sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas para dar un producto que se utilizó inmediatamente sin purificación adicional. LC-MS: 509.3 $[M+H]^+$, RT 1.27 min.

Paso 13: metil 10-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-carboxilato

Una solución de *N*-(8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-9-metil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (3.81 g crudo) y trimetil metanotricarboxilato (2.9 g, 15.0 mmol) en Ph_2O (15 mL) fue calentada a 230 °C por 15 min. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y purificada en gel de sílice utilizando EtOAc/Hex (0-60% gradiente) para proporcionar el producto (2.0 g, 43%) como una espuma de color amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00 (d, *J*=0.95 Hz, 6 H) 0.77 - 0.83 (m, 9 H) 1.87 - 1.96 (m, 2 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.48 (s, 3 H) 3.64 (d, *J*=1.89 Hz, 6 H) 3.77 (s, 3 H) 4.21 (br. s., 2 H) 4.74 (s, 2 H) 4.98 - 5.07 (m, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 6.37 (s, 2 H) 6.61 - 6.68 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 1 H) 13.28 - 13.36 (m, 1 H). LC-MS: 633.2 $[M-H]^-$, RT 1.80 min.

Paso 14: metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de metil 10-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-carboxilato (2.0 g, 3.15 mmol) en THF (40 mL) se añadió TBAF (6.6 mL, 1M solución en THF). Después de agitar a temperatura ambiente por 1.5 hrs, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo crudo fue purificado en gel de sílice (50-100% Hexano/EA) para proporcionar el producto (1.3 g, 80%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 3.03 (dd, *J*=14.50, 3.86 Hz, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.75 (d, *J*=1.89 Hz, 6 H) 3.87 (s, 3 H) 4.26 - 4.37 (m, 2 H) 4.63 (d, *J*=3.39 Hz, 2 H) 5.13 (br. s., 1 H) 5.27 (br. s., 1 H) 6.30 (s, 1 H) 6.41 - 6.52 (m, 2 H) 6.75 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.45 (br. s., 1 H). LC-MS: 521.5 $[M+H]^+$, RT 0.75 min.

219

Paso 15: 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-carboxilato (1.3 g, 2.5 mmol) en EtOAc (25 mL) se añadió LiI (1.0 g, 7.5 mmol). La solución resultante fue calentada a 60 °C por 3 hrs y después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 1M HCl, y fue extraída con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados secaron sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados para dar un producto (1.25 g, 98%) como un sólido de color blanquecino.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 3.06 (dd, *J*=14.50, 3.86 Hz, 1 H) 3.05 - 3.05 (m, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.31 - 4.42 (m, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 5.22 - 5.37 (m, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 6.44 (dd, *J*=8.43, 2.29 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 6.79 (d, *J*=8.43 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.58 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H) 16.00 - 16.08 (m, 1 H). LC-MS: 505.1 $[M-H]^-$, RT 1.27 min.

Paso 16: 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (1.25 g, 2.5 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) se añadió MnO_2 en tres cargas por 2 hrs (1.5 g, 1.0 g, y 1.0 g). La mezcla de reacción se filtró través de Celita y se concentró para proporcionar el producto como una espuma de color marrón (0.81 g, 64%) que fue utilizado en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Pasos 17-18: 4-hidroxi-9-metil-10-((metilamino)metil)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

A una solución de aldehído crudo (0.2 g, 0.4 mmol) en DCE (4 mL) se añadió $MeNH_2$ (500 µL, 2M/THF) seguido por AcOH (50 µL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente, entonces se añadió $NaBH(OAc)_3$ (0.18 g, 0.83 mmol). Al completarse, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadió H_2O. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por preparativo HPLC (40-90% MeCN en H_2O).

Al producto obtenido anteriormente se añadió TIPS-H (1 mL) y TFA (1 mL) y la solución bifásica resultante se calentó a 60 °C por 1 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Al residuo crudo se añadió HCl (2.0 mL, 2M/Et_2O) y el precipitado blanco resultante se filtró, después se lavó con Et_2O y secó bajo una corriente de N_2 para proporcionar el producto final (75 mg, 50% en 3 pasos) como la sal HCl.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.63 (t, *J*=5.20 Hz, 5 H) 3.83 (s, 3 H) 4.35 - 4.51 (m, 4 H) 6.83 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.33 (d, *J*=4.10 Hz, 2 H) 13.04 (br. s., 1 H) 13.87 (s, 1 H). LC-MS: 370.1 $[M+H]^+$, RT 0.48 min.

Ejemplo 89

10-((etilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 89)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J*=7.17 Hz, 3 H) 2.63 (t, *J*=6.03 Hz, 2 H) 3.06 (d, *J*=5.44 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.35 - 4.50 (m, 4 H) 6.84 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.33 (br. s., 2 H) 13.05 (br. s., 1 H) 13.87 (s, 1 H). LC-MS: 382.2 $[M-H]^-$, RT 0.50 min.

Ejemplo 90

4-hidroxi-10-((isopropilamino)metil)-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 90)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.54 Hz, 6 H) 2.63 (s, 2 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.38 - 4.49 (m, 4 H) 6.83 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.12 - 9.23 (m, 2 H) 13.01 - 13.08 (s, 1 H) 13.83 - 13.90 (s, 1 H). LC-MS: 396.5 $[M-H]^-$, RT 0.49 min.

Ejemplo 91

10-(azetidin-1-ilmetil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 91)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 - 2.47 (m, 2 H) 2.63 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.05 (d, *J*=3.86 Hz, 2 H) 4.09 - 4.19 (m, 2 H) 4.45 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 4.65 (d, *J*=5.36 Hz, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 11.13 - 11.24 (s, 1 H) 13.02 (br. s., 1 H) 13.87 (br. s., 1 H). LC-MS: 394.2 $[M-H]^-$, RT 0.50 min.

Ejemplo 92

10-((etilamino)metil)-4-hidroxi-5,9-dimetil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 92)

Paso 1: 3-bromo-4-(2-metilaliloxi)benzaldehído

A una solución de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (25.0 g, 124.4 mmol) en DMF (100 mL) se añadió K_2CO_3 (19.0 g, 137 mmol) y 3-bromo-2-metilprop-1-ene (12.6 mL, 126 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 hrs momento en

el cual TLC mostró el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (300 mL) y fue extraída con Et_2O (3 X 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secados sobre $MgSO_4$, filtrados y concentrados para dar el compuesto del título (32.8 g, 99%) como un aceite claro

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.88 - 1.93 (m, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 5.09 (dt, *J*=2.70, 1.21 Hz, 1 H) 5.20 (dd, *J*=1.42, 0.87 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.81 (dd, *J*=8.43, 2.05 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=2.05 Hz, 1 H) 9.87 (s, 1 H)

Paso 2: etil 2-azido-3-(3-bromo-4-(2-metilaliloxi)fenil)acrilato

A una solución de 3-bromo-4-(2-metilaliloxi)benzaldehído (32.0 g, 124.4 mmol) y etil 2-azidoacetato (38.0 g, 295 mmol) en EtOH (200 mL), enfriada a -10 °C, se añadió NaOEt (100 mL, 2.76 M) por goteo por 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 5 °C y se agitó por 16 hrs momento en el cual la mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se añadió H_2O. El precipitado se filtró entonces y se lavó con H_2O para dar el compuesto del título (38.0 g, 86%) como un polvo de color beige.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.42 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.88 (d, *J*=0.55 Hz, 3 H) 4.38 (q, *J*=7.12 Hz, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 5.06 (dt, *J*=2.74, 1.19 Hz, 1 H) 5.19 (dd, *J*=1.50, 0.87 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.89 (d, *J*=8.67 Hz, 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 8.12 (dd, *J*=2.17, 0.35 Hz, 1 H).

Paso 3: etil 5-bromo-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-2-carboxilato

Una solución de etil 2-azido-3-(3-bromo-4-(2-metilaliloxi)fenil)acrilato (10.5 g, 30 mmol) en tolueno (30 mL)se calentó a 100 °C por 1 hr. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo fue purificado en gel de sílice (EtOAc/Hex 1:1) para dar el compuesto del título (4.8 g, 47 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.44 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 4.43 (q, *J*=7.12 Hz, 2 H) 4.53 (s, 2 H) 5.06 (s, 1 H) 5.23 (s, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.12 (d, *J*=1.34 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 1 H). LC-MS: 338.5 $[M-H]^-$, RT 0.97 min.

Paso 4: etil 5-bromo-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-2-carboxilato

A una solución de etil 5-bromo-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-2-carboxilato (6.6 g, 19.5 mmol) en DMF (20 mL), enfriada a 0 °C, se añadió NaH (60%) (0.9 g, 21.5 mmol). Se observó la evolución del gas y la mezcla se agitó por 30 min momento en el cual se añadió MeI (1.4 mL, 21.5 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hr, se añadió NH_4Cl saturado y la mezcla se vertió en H_2O y fue extraída con Et_2O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secados sobre $MgSO_4$, filtrados y concentrados para dar el compuesto del título (6.2 g, 90%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H) 1.83 (d, *J*=0.47 Hz, 3 H) 3.92 - 3.96 (m, 3 H) 4.28 (q, *J*=7.09 Hz, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 4.96 - 5.02 (m, 1 H) 5.17 (dd, *J*=1.42, 0.87 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 7.10 (d, *J*=0.71 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H).

222

Paso 5: (5-bromo-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-2-il)metanol

A una solución de etil 5-bromo-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-2-carboxilato (6.2 g, 17.5 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL), enfriada a -78 °C, se añadió DIBAL-H (38.5 mL, 1M). Después de agitar a -78 °C por 30 min, TLC mostró el consumo completo del material inicial. La reacción se calentó a 0 °C y se añadió una solución saturada de sales de Rochelle (30 mL) seguido por CH_2Cl_2 (100 mL). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hr. Después, la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada para dar el compuesto del título (5.5 g, 98%) como un sólido de color marrón claro.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.82 (br. s., 3 H) 3.65 (br. s, 3 H) 4.45 (br. s., 2 H) 4.66 (br. s., 2 H) 4.96 (br. s., 1 H) 5.16 (br. s., 1 H) 6.23 (br. s., 1 H) 6.67 (br. s., 1 H) 7.64 (br. s., 1 H). LC-MS: 311.9 $[M+H]^+$, RT 0.82 min.

Paso 6: 5-bromo-2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol

A una solución de (5-bromo-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-2-il)metanol (5.5 g, 17.7 mmol) se añadió imidazole (1.3 g, 19.5 mmol) y TBSCl (2.9 g, 19.5 mmol). Después de agitar por 3 hrs, la solución se lavó con H_2O, salmuera, secada con Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue purificado en gel de sílice (4:1 Hexano/EA) para dar el compuesto del título (6.8 g, 90%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.00 (s, 6 H) 0.85 (s, 9 H) 1.86 (d, *J*=0.55 Hz, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 4.49 (s, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 4.99 (d, *J*=1.58 Hz, 1 H) 5.19 (dd, *J*=1.58, 0.87 Hz, 1 H) 6.19 (d, *J*=0.55 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H). LC-MS: 426.1 $[M+H]^+$, RT 1.88 min.

Paso 7: 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-5-carbaldehido

A una solución de 5-bromo-2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol (6.8 g, 16 mmol) en THF (60 mL), enfriada a -78 °C se añadió nBuLi (7.1 mL, 2.5M solución). Después de agitar a -78 °C por 30 min, DMF (2.5 mL) se añadió y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (10 mL) y se vertió en H_2O (100 mL). La capa acuosa fue extraída con Et_2O (2 x 100 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secados con $MgSO_4$, filtrados y concentrados para dar el compuesto del título (5.6 g, 93%) como un sólido de color amarillo claro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00 (s, 6 H) 0.81 (s, 9 H) 1.79 (d, *J*=0.39 Hz, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 4.60 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 4.96 (d, *J*=0.39 Hz, 1 H) 5.13 (dd, *J*=1.93, 0.91 Hz, 1 H) 6.42 (d, *J*=0.47 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H). LC-MS: 374.2 $[M+H]^+$, RT 1.76 min.

Paso 8: 1-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-5-il)prop-2-en-1-ol

A una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-5-carbaldehido (5.6 g, 15.0 mmol) en THF (50 mL) enfriada a 0 °C se añadió

223

bromuro vinilmagnesio (16.5 mL, 1M). Después de agitar a 0 °C por 30 min, la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante un adicional de 30 min momento en el cual se añadió NH_4Cl (10 mL) saturado. La mezcla de reacción de crudo se vertió en H_2O y fue extraída con Et_2O (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, secados con $MgSO_4$, filtrados y concentrados para proporcionar el producto (5.47 g, 91%) como un aceite de color amarillo que se usó inmediatamente en el paso posterior sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.04 - 0.02 (m, 6 H) 0.80 - 0.86 (m, 9 H) 1.80 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 4.48 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 4.87 - 4.98 (m, 2 H) 5.09 - 5.19 (m, 2 H) 5.41 - 5.48 (m, 1 H) 5.90 - 6.02 (m, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H). LC-MS: 384.2 $[M-H_2O]^+$, RT 1.74 min.

Paso 9: 1-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-5-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-5-il)prop-2-en-1-ol (5.47 g, 13.7 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se añadió MnO_2 en tres cargas por 2 hrs (1.5 g, 1.0 g, y 1.0 g). La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro (5.1 g, 92%) que se usó inmediatamente en el paso subsiguiente.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0.01 - 0.00 (m, 6 H) 0.81 - 0.82 (m, 9 H) 1.76 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 4.55 (s, 2 H) 4.76 (s, 2 H) 4.93 (s, 1 H) 5.07 - 5.10 (m, 1 H) 6.09 (dd, *J*=17.22, 1.93 Hz, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, 3 H) 7.87 (s, 1 H).

Paso 10: 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-3,9-dimetil-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona

A una solución de 1-(2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-1-metil-6-(2-metilaliloxi)-1H-indol-5-il)prop-2-en-1-ona 3.0 g, 7.5 mmol) en tolueno (40 mL) se añadió catalizador Grubbs' de segunda generación (120 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a 60 °C por 16 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y el residuo crudo fue purificado en gel de sílice (4:1 Hexano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.0 g, 72%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.01 - 0.02 (m, 6 H) 0.80 - 0.84 (m, 9 H) 1.84 (d, *J*=0.47 Hz, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 4.99 (dd, *J*=1.69, 0.75 Hz, 1 H) 5.13 (dd, *J*=1.50, 0.95 Hz, 1 H) 6.33 (d, *J*=0.55 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 10.44 - 10.51 (m, 1 H)

Paso 11: 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-3,9-dimetil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona

A una solución de 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-3,9-dimetil-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona (2.0 g, 5.4 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió PtO_2 (50 mg). El frasco se evacuó bajo vacío y vuelto a cargar con H_2. Después de agitar a temperatura ambiente por 3 hrs, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celita y se concentró para dar el compuesto del título (1.95 g, 96%) como un aceite marrón.

224

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.02 - 0.01 (m, 6 H) 0.82 - 0.84 (m, 9 H) 1.06 (d, *J*=7.70 Hz, 3 H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 2.69 (s, 1 H) 2.88 - 2.96 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.81 (d, *J*=7.49 Hz, 1 H) 4.23 (dd, *J*=11.90, 6.23 Hz, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H).

Pasos 12-18 10-((etilamino)metil)-4-hidroxi-5,9-dimetil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-3,9-dimetil-3,4-dihidro-2H-oxepino[3,2-f]indol-5(9H)-ona siguiendo el protocolo de 6 pasos descrito para Ejemplo 88 (pasos 12-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82 - 0.90 (m, 3 H) 1.23 - 1.29 (m, 3 H) 3.51 - 3.58 (m, 2 H) 3.78 - 3.84 (m, 3 H) 4.11 - 4.16 (m, 2 H) 4.19 - 4.26 (m, 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 2 H) 6.77 - 6.81 (s, 1 H) 7.40 - 7.46 (s, 1 H) 7.66 - 7.76 (s, 1 H). LC-MS: 396.1 $[M-H]^-$, RT 0.51 min.

Ejemplo 93

4-hidroxi-7-metil-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico (Cpd 93)

Paso 1: 8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepina-5(2H)-ona

A una solución de 8-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepina-5(2H)-ona (2.62 g, 13.4 mmol) en DMF (30 mL), bajo argón, se añadió NaH (776 mg, 40.3 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó por 10 minutos, entonces se añadió MeI (1.7 mL, 26.8 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se completó, como se muestra por LCMS, y la mezcla de reacción se vertió en H_2O (300 mL) y fue extraída con EtOAc (300 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 35% gradiente de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado (1.17 g, 42%) como un sólido de color amarillo claro.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.24 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H) 2.76 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 6.76 - 6.80 (m, 1 H) 6.85 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H). LC-MS 208.2 $[M-H]^-$, 210.2 $[M+H]^+$, RT 1.25 min.

Paso 2: *N*-(8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepina-5(2H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina

A una solución de 8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepina-5(2H)-ona (0.50 g, 2.40 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0.44 g, 2.63 mmol) y NEt_3 (1.0 mL, 7.20 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces una solución de $TiCl_4$ (1.0M CH_2Cl_2, 1.56 mL, 1.56 mmol) se añadió por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y a continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (sat. ac., 10 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó usando un separador de fases de PTFE, entonces se secan sobre Na_2SO_4 y se filtra. El solvente se eliminó para dar el producto deseado (~0.7 g, ~90 %) como un sólido

amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 359.2 $[M+H]^+$, RT 0.97 min.

Paso 3: metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-7-metil-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-carboxilato

Crudo *N*-(8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepina-5(2H)-ilideno)-1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (690 mg, 1.95 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (631 mg, 3.32 mmol) se mezclaron conjuntamente en Ph_2O (4.0 mL). Con agitación, la mezcla se coloca en un bloque de calor precalentado a 210 °C se calienta por 10 minutos bajo una capa de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se filtró directamente en un cartucho de sílice. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (100% hexanos seguido por EtOAc en hexanos 0 a 85% gradiente) para proporcionar el producto deseado (289 mg, 31%, dos pasos) como una espuma de color blanco que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS 483.9 $[M-H]^-$, 485.8 $[M+H]^+$, RT 1.53 min.

Paso 4: 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-7-metil-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico

A un frasco se añadió metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-7-metil-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-carboxilato (140 mg, 0.29 mmol), NaOt-Bu (110 mg, 1.15 mmol), y 2-(2'-di-tert-butilfosfina)bifenil paladio(II) acetato (4 mg, 8.7 µmol). El frasco se purgó con argón durante 5 minutos, entonces se añade tolueno (3.0 mL) y pirrolidina (50 µL, 0.57 mmol) fueron cada uno agregados mediante jeringa. La solución resultante se agitó a 90 °C por 40 minutos. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lava con HCl (15.0 mL, 1.0 M solución acuosa). La capa orgánica se concentró en gel de sílice y purificada por cromatografía en columna (0 a 40% gradiente de EtOAc en hexanos) para dar 34 mg (23%) del producto deseado que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS 506.9 $[M+H]^+$, RT 1.67 min.

Paso 5: 4-hidroxi-7-metil-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico

A un frasco se añadió 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-7-metil-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico (34 mg, 6.7 µmol), ácido trifluoroacético (0.5 mL) y CH_2Cl_2 (0.5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 90 minutos. La solución se concentró bajo presión reducida, y 23 mg (95%) de producto se recogió por filtración después de trituración a partir de Et_2O (10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.96 - 2.14 (m, 4 H) 2.66 - 2.79 (m, 2 H) 3.30 - 3.43 (m, 4 H) 3.44 - 3.55 (m, 2 H) 3.79 (br. s., 3 H) 6.12 (br. s., 1 H) 6.17 - 6.33 (m, 1 H) 6.33 - 6.46 (m, 1 H) 10.12 (br. s., 1 H) 13.66 (br. s., 1 H) 14.90 (br. s., 1 H)

226

LC-MS 354.1 $[M-H]^-$, 356.2 $[M+H]^+$, RT 1.35 min.

Ejemplo 94

4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico (Cpd 94)

Paso 1: bencilo 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-1-carboxilato

A una solución de 8-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepina-5(2H)-ona (1.46 g, 7.48 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) y piridina (1.2 mL, 14.96 mmol), bajo argón, se añadió bencilo cloroformato (1.8 mL, 12.72 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La solución se agitó durante la noche. Después de que se consumió el material inicial, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 mL) y fue extraída con EtOAc (300 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 40% gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1.95 g, 80%) como un sólido blanco. LC-MS 330.1 $[M+H]^+$, RT 1.48 min.

Paso 2: bencilo 8-cloro-5-((2,4-dimetoxibencil)imino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-1-carboxilato

A una solución de bencilo 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-1-carboxilato (1.95 g, 5.91 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (980 µL, 6.50 mmol) y NEt_3 (2.46 mL, 17.71 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces se añadió una solución de $TiCl_4$ (1.0M CH_2Cl_2, 3.84 mL, 3.84 mmol) por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y a continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (sat. ac., 30 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó usando un separador de fases de PTFE, entonces se secan sobre Na_2SO_4 y se filtra. El disolvente se eliminó y se obtuvo el producto crudo resultante (2.75 g, ~95 %) como un sólido amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 479.2 $[M+H]^+$, RT 1.27 min.

Paso 3: 7-bencil 3-metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-5,6-dihidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3,7(2H)-dicarboxilato

El crudo bencilo 8-cloro-5-((2,4-dimetoxibencil)imino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-1-carboxilato (2.75 g, 5.75 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (1.85 g, 9.78 mmol) se mezclaron conjuntamente en Ph_2O (12.0 mL). Con agitación, la mezcla se coloca en un bloque de calor precalentado a 210 °C se calienta por 10 minutos bajo una capa de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se filtra directamente sobre un cartucho de sílice. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (100% hexanos seguido por EtOAc en hexanos 0 a 85% gradiente) para dar el producto deseado (1.13 g, 32%, dos pasos) como una espuma de color blanco que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS 603.4 $[M-H]^-$, 605.4 $[M+H]^+$, RT 0.94 min.

227

Pasos 4-6: 4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico

A un frasco se añadió 7-bencil 3-metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-5,6-dihidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3,7(2H)-dicarboxilato (189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol), y 2-(2'-Di-tert-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (4 mg, 8.7 µmol). El frasco se purgó con argón durante 5 minutos, entonces tolueno (3.0 mL) y pirrolidina (52 µL, 0.62 mmol) fueron cada uno agregados mediante jeringa. La solución resultante se agitó a 90 °C por 60 minutos. La reacción se enfrió, se diluye con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lava con HCl (15.0 mL, 1.0 M solución acuosa). La capa orgánica se concentró para dar una mezcla de crudo (~1:1) de producto deseado: producto desprotegido que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS (producto deseado) 624.5 $[M-H]^-$, 626.4 $[M+H]^+$, RT 1.66 min. LC-MS (producto desprotegido) 490.2 $[M-H]^-$, 492.3 $[M+H]^+$, RT 1.57 min.

La mezcla de crudo anterior (~0.3 mmol) fue suspendida en MeOH (3.0 mL) y THF (2.0 mL). A la solución se añadió $Pd(OH)_2$ (100 mg) y la suspensión resultante se colocó bajo H_2 (1 atm). Después de 1 hora de agitación vigorosa, el material inicial se había consumido y la reacción se diluyó con EtOAc y se filtra a través de una almohadilla de Celita. La solución se concentró y purificó directamente por preparativo HPLC. El producto se obtuvo como una sal de TFA (32 mg, 21% de cloruro de arilo) antes de la desprotección. LC-MS (producto desprotegido) 490.2 $[M-H]^-$, 492.3 $[M+H]^+$, RT 1.57 min.

A un frasco se añadió 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico (32 mg, 6.45 µmol), ácido trifluoroacético (1.0 mL) y CH_2Cl_2 (1.0 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución se concentró bajo presión reducida, y el producto (17 mg, 77%) se recogió por filtración después de trituración a partir de Et_2O (10 mL).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.87 - 2.00 (m, 4 H) 2.64 - 2.73 (m, 2 H) 3.25 (t, *J*=6.3 Hz, 4 H) 3.44 - 3.53 (m, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 6.07 - 6.15 (m, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 1 H) 12.20 (br. s, 1 H) 13.67 (s, 1 H) 16.23 (br. s, 1 H). LC-MS 340.2 $[M-H]^-$, 342.1 $[M+H]^+$, RT 1.25 min.

Ejemplo 95

9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 95)

A un frasco se añadió 7-bencil 3-metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-5,6-dihidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3,7(2H)-dicarboxilato (Ejemplo 94, paso 3, 189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol), y 2-(2'-Di-tert-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (4 mg, 8.7 µmol).El frasco se purgó con argón durante 5 minutos, entonces tolueno (3.0 mL) y *N,N*-dimetilpirrolidina-3-amina (79 µL,

228

0.62 mmol) fueron cada uno agregados mediante jeringa. La solución resultante se agitó a 90 °C por 60 minutos. La reacción se enfrió, se diluye con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lava con HCl (15.0 mL, 1.0 M solución acuosa). La capa orgánica se concentró para dar una mezcla de crudo (~1:1) de producto deseado a producto desprotegido. La mezcla de crudo fue usada directamente en el siguiente paso. LC-MS (producto deseado) 667.5 $[M-H]^-$, 669.5 $[M+H]^+$, RT 1.20 min. LC-MS (producto desprotegido) 533.3 $[M-H]^-$, RT 1.09 min.

La mezcla de crudo anterior (~0.3 mmol) fue suspendida en MeOH (3.0 mL) y THF (2.0 mL) y $Pd(OH)_2$ (100 mg) se añadió. La suspensión resultante se colocó bajo H_2 (1 atm). Después de 1 hora de agitación vigorosa, el material inicial se había consumido y la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y se filtra a través de una almohadilla de Celita. La solución se concentró y purificó directamente por preparativo HPLC. El producto se obtuvo como una sal de TFA que fue desprotegida posteriormente. LC-MS (producto desprotegido) 533.3 $[M-H]^-$, RT 1.09 min.

A un frasco se añadió 1-(2,4-dimetoxibencil)-9-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico ácido trifluoroacético (1.0 mL) y CH_2Cl_2 (1.0 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución se concentró bajo presión reducida, el producto se obtuvo tras la adición de una solución de HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultando en la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (27 mg, 22% en dos pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.56 - 2.68 (m, 2 H) 2.80 (m, J=5.2, 5.2 Hz, 6 H) 3.27 - 3.39 (m, 1 H) 3.49 - 3.81 (m, 6 H) 3.92 - 4.09 (m, 2 H) 6.48 - 6.76 (m, 2 H) 7.39 - 7.49 (m, 1 H) 11.40 (s, 1 H) 12.73 (s, 1 H) 13.78 (s, 1 H). LC-MS 383.2 $[M-H]^-$, 385.3 $[M+H]^+$, RT 0.85 min.

Ejemplo 96

4-hidroxi-9-(4-metilpiperazina-1-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 96)

A un frasco se añadió 7-bencil 3-metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-5,6-dihidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3,7(2H)-dicarboxilato (Ejemplo 94, paso 3, 189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol), y 2-(2'-Di-tert-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (4 mg, 8.7 µmol). El frasco se purgó con argón durante 5 minutos, entonces tolueno (3.0 mL) y 1-metilpiperazina (69 µL, 0.62 mmol) fueron cada uno agregados mediante jeringa. La solución resultante se agitó a 90 °C por 60 minutos. La reacción se enfrió, se diluye con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lava con HCl (15.0 mL, 1.0 M solución acuosa). La capa orgánica se concentró para dar una mezcla de crudo (~1:1) de producto deseado a producto desprotegido. La mezcla de crudo fue usada directamente

en el siguiente paso. LC-MS (producto deseado) 653.5 $[M-H]^-$, 655.5 $[M+H]^+$, RT 1.16 min. LC-MS (producto desprotegido) 519.2 $[M-H]^-$, RT 1.08 min.

La mezcla de crudo anterior (~0.3 mmol) fue suspendida en MeOH (3.0 mL) y se añadió THF (2.0 mL) y $Pd(OH)_2$ (100 mg). La suspensión resultante se colocó bajo H_2 (1 atm). Después de 1 hora de agitación vigorosa, el material inicial se había consumido y la reacción se diluyó con EtOAc y se filtra a través de una almohadilla de Celita. La solución se concentró y purificó directamente por preparativo HPLC. El producto se obtuvo como una sal de TFA antes de la desprotección. LC-MS (producto desprotegido) 519.2 $[M-H]^-$, RT 1.08 min.

A un frasco se añadió 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-(4-metilpiperazina-1-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico, ácido trifluoroacético (1.0 mL) y CH_2Cl_2 (1.0 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución se concentró bajo presión reducida, el producto se obtuvo tras la adición de una solución de HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultando en la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (42 mg, 36% en dos pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 - 2.69 (m, 2 H) 2.81 (d, J=3.2 Hz, 3 H) 3.05 - 3.28 (m, 4 H) 3.43 - 3.56 (m, 2 H) 3.58 - 3.65 (m, 2 H) 3.80 - 3.96 (m, 2 H) 6.57 - 7.02 (m, 2 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 11.08 (br. s, 1 H) 12.67 (br. s, 1 H) 13.79 (s, 1 H). LC-MS 369.2 $[M-H]^-$, 371.2 $[M+H]^+$, RT 0.86 min.

Ejemplo 97

9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 97)

A un frasco se añadió 7-bencil 3-metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-5,6-dihidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3,7(2H)-dicarboxilato (Ejemplo 94, paso 3, 189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol), y 2-(2'-Di-tert-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (4 mg, 8.7 µmol). El frasco se purgó con argón durante 5 minutos, entonces tolueno (3.0 mL) y (cis,cis)-N,N-dibencil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-amina (173 mg, 0.62 mmol) fueron cada uno agregados mediante jeringa. La solución resultante se agitó a 90 °C por 60 minutos. La reacción se enfrió, se diluye con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lava con HCl (15.0 mL, 1.0 M solución acuosa). La capa orgánica se concentró para dar el producto crudo desprotegido (pérdida de grupo Cbz). El producto crudo fue usado directamente en el siguiente paso. LC-MS (producto desprotegido) 699.7 $[M+H]^+$, RT 1.78 min.

La mezcla de crudo anterior (~0.3 mmol) fue suspendida en MeOH (3.0 mL) y THF (2.0 mL) y $Pd(OH)_2$ (100 mg) se añadió. La suspensión resultante se colocó bajo H_2 (1 atm). Después de 1 hora de agitación vigorosa, el material inicial se había consumido y la

reacción se diluyó con EtOAc y se filtra a través de una almohadilla de Celita. La solución se concentró y purificó directamente por preparativo HPLC. El producto se obtuvo como una sal de TFA antes de la desprotección.LC-MS (producto desprotegido - grupos Cbz y Bn removidos) 517.3 $[M-H]^-$, 519.3 $[M+H]^+$, RT 1.14 min.

A un frasco se añadió 9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico, ácido trifluoroacético (1.0 mL) y CH_2Cl_2 (1.0 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La solución se concentró bajo presión reducida, el producto se obtuvo tras la adición de una solución de HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultando en la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (2.1 mg, 1.8% en dos pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 - 2.22 (m, 2 H) 2.31 - 2.39 (m, 1 H) 2.61 - 2.67 (m, 1 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H) 3.51 - 3.76 (m, 5 H) 6.21 - 6.51 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 8.30 - 8.49 (m, 1 H) 12.57 (br. s, 1 H) 13.74 (s, 1 H). LC-MS 367.2 $[M-H]^-$, 369.2 $[M+H]^+$, RT 0.88 min.

Ejemplo 98

9-(hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-6(2H)-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 98)

A un frasco se añadió 7-bencil 3-metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-5,6-dihidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3,7(2H)-dicarboxilato (Ejemplo 94, paso 3, 189 mg, 0.31 mmol), NaOt-Bu (120 mg, 1.24 mmol), y 2-(2'-Di-tert-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (4 mg, 8.7 µmol). El frasco se purgó con argón durante 5 minutos, entonces tolueno (3.0 mL) y tert-butil octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-1-carboxilato (140 mg, 0.62 mmol) fueron cada uno agregados mediante jeringa. La solución resultante se agitó a 90 °C por 60 minutos. La reacción se enfrió, se diluye con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lava con HCl (15.0 mL, 1.0 M solución acuosa). La capa orgánica se concentró para dar una mezcla de crudo (~1:1) de producto deseado a producto desprotegido. La mezcla de crudo fue usada directamente en el siguiente paso. LC-MS (producto deseado) 779.5 $[M-H]^-$, 781.6 $[M+H]^+$, RT 1.73 min. LC-MS (producto desprotegido - Cbz removido) 645.4 $[M-H]^-$, 647.5 $[M+H]^+$, RT 1.65 min.

La mezcla de crudo anterior (~0.3 mmol) fue suspendida en MeOH (3.0 mL) y se añadió THF (2.0 mL) y $Pd(OH)_2$ (100 mg). La suspensión resultante se colocó bajo H_2 (1 atm). Después de 1 hora de agitación vigorosa, el material inicial se había consumido y la reacción se diluyó con EtOAc y se filtra a través de una almohadilla de Celita. La solución se concentró y purificó directamente por preparativo HPLC. El producto se obtuvo como una sal de TFA antes de la desprotección. LC-MS (producto desprotegido - Cbz removido) 645.4 $[M-H]^-$, 647.5 $[M+H]^+$, RT 1.65 min.

A un frasco se añadió 9-(1-(tert-butoxicarbonilo)hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-6(2H)-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[b]pirido[2,3-d]azepina-3-ácido carboxílico, ácido trifluoroacético (1.0 mL) y CH_2Cl_2 (1.0 mL). La solución se concentró bajo presión reducida, el producto se obtuvo tras la adición de una solución de HCl (2M Et_2O, 1.5 mL) al residuo oleoso resultando en la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (15 mg, 12% en dos pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.89 (m, 4 H) 2.53 - 2.65 (m, 2 H) 2.75 (br. s., 1 H) 2.89 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 3.15 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H) 3.31 - 3.57 (m, 3 H) 3.60 - 3.78 (m, 4 H) 3.89 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H) 6.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 6.86 (br. s., 1 H) 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.81 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 10.06 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 12.88 (br. s, 1 H) 13.78 (br. s, 1 H). LC-MS 395.3 $[M-H]^-$, 397.2 $[M+H]^+$, RT 0.89 min.

Ejemplo 99

4-hidroxi-9-metil-10-((metilamino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 99)

Paso 1: tert-butil (2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-formil-1-metil-1H-indol-6-il)carbamato

Un frasco de fondo redondo se cargó con 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carbaldehido (Ejemplo 19, paso 5, 3.0 g, 8.87 mmol), tert-butil carbamato (1.56 g, 13.31 mmol), paladio acetato (60 mg, 0.27 mmol), S-Phos (182 mg, 0.44 mmol) y Cs_2CO_3 (4.33 g, 13.31 mmol). El frasco se purgó con argón por 10 minutos y dioxano (30 mL) se añadió por medio de cánula. La mezcla fue entonces calentada a 100 °C por 4 horas. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, se lava con EtOAc (250 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (0 a 15% gradiente de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (3.55 g, 94%) como un sólido de color blanquecino.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm -0.13 - 0.21 (m, 6 H) 0.72 - 1.04 (m, 9 H) 1.57 (s, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.81 (s, 2 H) 6.43 (d, *J*=0.6 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.87 (s, 1 H) 10.63 (s, 1 H). LC-MS RT 1.73 min.

Paso 2: tert-butil alilo(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-formil-1-metil-1H-indol-6-il)carbamato

Un frasco de fondo redondo se cargó con tert-butil (2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-formil-1-metil-1H-indol-6-il)carbamato (4.95 g, 11.82 mmol). El frasco se purgó con argón por 10 minutos y DMF (60 mL) se añadió por medio de cánula. El sólido NaH (710 mg, 17.74 mmol, 60 p%) fue añadido en una porción y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, yoduro de alilo (2.2

mL, 23.64 mmol) se añadió por medio de una jeringa. La solución se agitó bajo argón por 15 minutos entonces se vertió en H_2O (250 mL). El producto fue extraído con EtOAc (2 x 150 mL), secado sobre Na_2SO_4, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El producto fue directamente purificado por cromatografía en columna (0 a 20% gradiente de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (4.87 g, 90%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.02 - 0.16 (m, 6 H) 0.77 - 1.04 (m, 9 H) 1.26 - 1.62 (m, 9 H) 3.79 (s, 3 H) 4.20 - 4.45 (m, 2 H) 4.83 (s, 2 H) 5.04 - 5.19 (m, 2 H) 5.89 - 6.07 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 7.03 - 7.17 (m, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H). LC-MS pérdida de grupo Boc) 359.1 $[M+H]^+$, RT 1.75 min.

Pasos 3-4: tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-hidroxi-1-metil-5,8-dihidroazepina[3,2-f]indol-9(1H)-carboxilato

Un frasco de fondo redondo se cargó con tert-butil alilo(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-formil-1-metil-1H-indol-6-il)carbamato (4.86 g, 10.59 mmol). El frasco se purgó con argón por 10 minutos y THF (50 mL) se añadió por medio de cánula. La solución fue enfriada a -78 °C usando un baño de hielo seco / acetona. A -78 °C, prop-1-en-1-bromuro ilmagnesio (30.0 mL, 14.83 mmol, 0.5M en THF) se añadió por goteo. Después de la terminación de la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se inactivó por la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL). El producto fue extraído con EtOAc (2 x 150 mL), secado sobre Na_2SO_4, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El producto deseado fue obtenido como un sólido amarillo cristalino (4.60 g, 87%) que se usó directamente en el siguiente paso.

A un frasco de fondo redondo se añadió crudo tert-butil alilo(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-(1-hidroxibut-2-en-1-il)-1-metil-1H-indol-6-il)carbamato (2.7 g, 5.40 mmol). El frasco se purgó con argón por 10 minutos y CH_2Cl_2 (100 mL) se añadió por medio de cánula. Bajo argón, sólido (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexil-fosfina)rutenio (230 mg, 0.27 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C por 3 horas. Después del consumo del material inicial, la mezcla de reacción se concentró usando gel de sílice y purificada por cromatografía en columna (0 a 35% gradiente de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (1.63 g, 66%) como un sólido castaño

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.05 (d, *J*=4.1 Hz, 6 H) 0.77 - 0.95 (m, 9 H) 1.21 - 1.56 (m, 9 H) 3.36 - 3.49 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 4.56 - 4.75 (m, 1 H) 4.84 (s, 2 H) 5.21 - 5.41 (m, 1 H) 5.46 - 5.77 (m, 3 H) 6.39 (s, 1 H) 7.23 (br. s., 1 H) 7.52 (s, 1 H). LC-MS RT 1.71 min.

Paso 5: tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-5-oxo-5,8-dihidroazepina[3,2-f]indol-9(1H)-carboxilato

Tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-hidroxi-1-metil-5,8-dihidroazepina[3,2-f]indol-9(1H)-carboxilato (2.0 g, 4.40 mmol) se añadió a un frasco de

fondo redondo. El frasco se purgó con argón por 10 minutos y CH_2Cl_2 (25 mL) se añadió por medio de cánula. Bajo argón, se añadió sólido MnO_2 (230 mg, 0.27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después del consumo del material inicial, la reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice (eluyendo con EtOAc) y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado (2.0 g, cant) se aisló como cristales de color amarillo que no necesitaron purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.76 - 0.97 (m, 9 H) 1.18 - 1.50 (m, 9 H) 3.77 (s, 3 H) 4.87 (s, 2 H) 6.10 - 6.32 (m, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 6.87 - 7.04 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H). LC-MS 357.2 $[M+H]^+$, RT 1.75 min.

Paso 6: tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroazepina[3,2-f]indol-9(1H)-carboxilato

Un frasco de fondo redondo se cargó con tert-Butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)-metil)-1-metil-5-oxo-5,8-dihidroazepina[3,2-f]indol-9(1H)-carboxilato (2.0 g, 4.4 mmol), EtOAc (20 mL) fue añadido por medio de una jeringa. A la solución en agitación se añadió sólido Pd/C (200 mg) y la reacción se colocó bajo H_2 (1 atm). La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 3 horas. Después de que se completó la reacción, como se muestra por LCMS, la mezcla fue filtrada a través de un tampón corto de sílice gel, eluyendo con EtOAc. La solución eluida se concentró bajo presión reducida purificada por cromatografía en columna (0 a 40% gradiente de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (1.81 g, 90%) en forma de espuma de color amarillo claro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.06 (s, 6 H) 0.68 - 1.01 (m, 9 H) 1.20 - 1.61 (m, 9 H) 1.79 - 2.11 (m, 2 H) 2.51 - 2.64 (m, 2 H) 3.54 - 3.84 (m, 5 H) 4.86 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.81 - 8.05 (m, 1 H). LC-MS RT 1.70 min.

Paso 7: tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-((2,4-dimetoxibencil)imino)-1-metil-5,6,7,8-tetrahidroazepina[3,2-f]indol-9(1H)-carboxilato

A una solución de tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroazepina[3,2-f]indol-9(1H)-carboxilato (1.76 g, 3.84 mmol) en CH_2Cl_2 (13 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (640 µL, 4.22 mmol) y NEt_3 (1.6 mL, 11.52 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces una solución de $TiCl_4$ (1.0M CH_2Cl_2, 2.5 mL, 2.49 mmol) se añadió por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y a continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (sat. ac., 10 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó usando un separador de fases de PTFE, entonces se secan sobre Na_2SO_4 y se filtra. El disolvente se eliminó y se obtuvo el producto crudo resultante (2.11 g, ~91 %) como un sólido amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 608.3 $[M+H]^+$, RT 1.41 min.

Paso 8: **7-tert-butil 3-metil 10-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3,7(9H)-dicarboxilato**

Crudo tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-((2,4-dimetoxibencil)imino)-1-metil-5,6,7,8-tetrahidroazepina[3,2-f]indol-9(1H)-carboxilato (2.11 g, 3.46 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (1.12 g, 5.89 mmol) se mezclaron conjuntamente en Ph_2O (7.0 mL). Con agitación, la mezcla se coloca en un bloque de calor precalentado a 210 °C se calienta por 10 minutos bajo una capa de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se filtra directamente sobre un cartucho de sílice. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (100% hexanos seguido por EtOAc en hexanos 0 a 85% gradiente) para dar el producto deseado (1.75 g, 69%) como cristales de color naranja quemada que se utilizaron directamente en el siguiente paso. LC-MS 734.2 $[M+H]^+$, RT 1.86 min.

Pasos 9-11: **7-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico**

A una solución de 7-tert-butil 3-metil 10-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropirido-[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3,7(9H)-dicarboxilato (1.75 g, 2.38 mmol) en THF (10 mL) se añadió TBAF (1M en THF, 6.0 mL, 6.0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h hasta que el material inicial se consumió completamente. El THF fue removido y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-100% gradiente). El producto (1.16 g, 80 %) fue obtenido como cristales de color amarillo que se utilizaron directamente en el siguiente paso. LC-MS 618.3 $[M-H]^-$, 620.3 $[M+H]^+$, RT 1.37 min.

A una suspensión de 7-tert-butil 3-metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3,7(9H)-dicarboxilato (1.16 g, 1.87 mmol) en EtOAc (6.0 mL) se añadió LiI (750 mg, 5.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C hasta que se observó el consumo completo del material inicial (~ 2 horas). La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con HCl acuoso (1.0 M, 10 mL) y se diluye con H_2O. El producto fue extraído con EtOAc (2x100 mL) y la fase orgánica se lava con $Na_2S_2O_3$ (10% ac., 40 mL), NaCl (sat. ac., 100 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el producto resultante (1.04 g, 92%) fue obtenido como un sólido de color amarillo que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS 604.6 $[M-H]^-$, 606.6 $[M+H]^+$, RT 1.37 min.

A una solución de 7-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (1.04 g, 1.73 mmol) en DCM (9.0 mL) se añadió MnO_2 activado (3.7 g,

43.1 mmol). La reacción se controló por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, MnO_2 fue filtrado y se lava con DCM. El licor matriz se concentró para proporcionar el producto (833 mg, 80%) como una espuma de color blanco que no requirió más purificación.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 - 1.40 (m, 9 H) 3.32 (br. s., 5 H) 3.43 - 3.64 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 4.72 - 5.29 (m, 2 H) 6.57 (m, *J*=1.9 Hz, 1 H) 6.73 - 7.01 (m, 1 H) 7.24 - 7.35 (m, 1 H) 7.35 - 7.48 (m, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 1 H) 7.48 - 7.48 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 9.91 (s, 1 H) 13.54 - 14.03 (m, 1 H) 15.75 (s, 1 H). LC-MS 603.5 $[M-H]^-$, 604.5 $[M+H]^+$, RT 1.50 min.

Pasos 12-13: 4-hidroxi-9-metil-10-((metilamino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico.

A una solución de 7-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (200 mg, 0.33 mmol) en dicloroetano (3.5 mL) se añadió una solución de metil amina (2.0 M THF, 330 µL, 0.66 mmol) seguido por AcOH (47 µL, 0.66 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (147 mg, 0.70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 1.5 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído de partida se consumió completamente. El dicloroetano se eliminó entonces y el residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea y fue filtrado a través de un filtro de micras de PTFE y purificó directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal de TFA. LC-MS 617.4 $[M-H]^-$, 619.5 $[M+H]^+$, RT 1.06 min.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.5 mL). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA se eliminó bajo presión reducida. La adición de un solución HCl (2.0 M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso dando lugar a la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O, el sólido se filtró y entonces se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (41 mg, 29%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.64 (t, *J*=5.0 Hz, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.86 (s, 5 H) 4.46 (t, *J*=5.0 Hz, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.80 - 7.93 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 9.26 - 9.61 (m, 2 H) 13.15 (s, 1 H) 13.89 (s, 1 H) 16.07 (s, 1 H). LC-MS 367.3 $[M-H]^-$, RT 0.67 min.

Ejemplo 100

10-((etilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 100)

A una solución de 7-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-ácido

carboxílico (Ejemplo 99, pasos 9-11, 200 mg, 0.33 mmol) en dicloroetano (3.5 mL) se añadió una solución de etil amina (2.0 M THF, 330 µL, 0.66 mmol) seguido por AcOH (47 µL, 0.66 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (147 mg, 0.70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído de partida se consumió completamente. El dicloroetano se eliminó entonces y el residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrada a través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal de TFA. LC-MS 631.5 $[M-H]^-$, 633.5 $[M+H]^+$, RT 1.08 min.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.5 mL). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA se eliminó bajo presión reducida. La adición de un solución HCl (2.0 M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso da lugar a la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O, el sólido se filtró y entonces se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (43 mg, 30%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 2.98 - 3.16 (m, 2 H) 3.64 - 3.81 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.46 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 9.21 - 9.55 (m, 2 H) 13.02 - 13.40 (m, 1 H) 13.69 - 14.10 (m, 1 H). LC-MS 381.4 $[M-H]^-$, RT 0.69 min.

Ejemplo 101

4-hidroxi-10-((isopropilamino)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 101)

A una solución de 7-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 99, pasos 9-11, 200 mg, 0.33 mmol) en dicloroetano (3.5 mL) se añadió una solución de isopropil amina (60 µL, 0.66 mmol) seguido por AcOH (47 µL, 0.66 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (147 mg, 0.70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 1.5 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído de partida se consumió completamente. El dicloroetano se eliminó entonces y el residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrado a través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal de TFA. LC-MS 645.6 $[M-H]^-$, 647.6 $[M+H]^+$, RT 1.10 min.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.5 mL). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA se eliminó bajo presión

reducida. La adición de un solución HCl (2.0 M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso dando lugar a la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O, el sólido se filtró y entonces se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (43 mg, 30%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 3.36 - 3.55 (m, 1 H) 3.71 - 3.82 (m, 2 H) 3.87 (s, 2 H) 4.36 - 4.54 (m, 4 H) 6.96 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 9.43 (br. s., 2 H) 13.21 (s, 1 H) 13.92 (s, 1 H). LC-MS 395.3 $[M-H]^-$, RT 0.70 min.

Ejemplo 102

10-((tert-butilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 102)

A una solución de 7-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepina[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 99, pasos 9-11, 200 mg, 0.33 mmol) en dicloroetano (3.5 mL) se añadió una solución de tert-butil amina (2.0 M THF, 70 µL, 0.66 mmol) seguido por AcOH (47 µL, 0.66 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (147 mg, 0.70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 1.5 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído de partida se consumió completamente. El dicloroetano se eliminó entonces y el residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrado a través de un filtro de micras de PTFE y purificó directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal de TFA. LC-MS 659.6 $[M-H]^-$, 661.6 $[M+H]^+$, RT 1.13 min.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.5 mL). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA se eliminó bajo presión reducida. La adición de un solución HCl (2.0 M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso da lugar a la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O, el sólido se filtró y entonces se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (9 mg, 6%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 3.56 - 3.80 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.34 - 4.50 (m, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 9.36 (br. s, 2 H) 13.20 (s, 1 H) 13.90 (s, 1 H). LC-MS 409.3 $[M-H]^-$, RT 0.71 min.

Ejemplo 103

4-hidroxi-10-metil-11-((metilamino)metil)-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 103)

Paso 1: tert-butil but-3-en-1-il(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-formil-1-metil-1H-indol-6-il)carbamato

Un frasco de fondo redondo se cargó con tert-butil (2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-formil-1-metil-1H-indol-6-il)carbamato (Ejemplo 99, paso 1, 9.3 g, 22.2 mmol). El frasco se purgó con argón por 10 minutos y DMF (100 mL) se añadió por medio de cánula. El sólido NaH (1.3 g, 33.3 mmol, 60 p%) fue añadido en una porción y la suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, 4-bromobut-1-ene (8.9 g, 66.6 mmol) se añadió por medio de una jeringa. La solución fue calentada a 80 °C por 3 horas y entonces se vertió en H_2O (250 mL). El producto fue extraído con EtOAc (2 x 150 mL), secado sobre Na_2SO_4, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El concentrado fue purificado por cromatografía en columna (0 a 20% gradiente de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (3.71 g, 36%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.09 (s, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.20 (br. s., 4 H) 1.36 - 1.56 (m, 2 H) 2.14 - 2.39 (m, 2 H) 3.62 - 3.91 (m, 6 H) 4.87 (s, 3 H) 4.95 - 5.10 (m, 2 H) 5.53 - 5.92 (m, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 9.91 (br. s, 1 H). LC-MS (pérdida de grupo Boc) 373.5 $[M+H]^+$, RT 1.74 min.

Pasos 2-4: tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-5-oxo-8,9-dihidro-1H-azocino[3,2-f]indol-10(5H)-carboxilato

Tert-butil but-3-en-1-il(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-formil-1-metil-1H-indol-6-il)carbamato (3.71 g, 7.86 mmol) se añadió a un frasco de fondo redondo. El frasco se purgó con argón por 10 minutos y THF (40 mL) se añadió por medio de cánula. La solución fue enfriada a -78 °C mediante baño de hielo seco / acetona. A -78 °C, prop-1-en-1-bromuro ilmagnesio (22.0 mL, 11.0 mmol, 0.5M en THF) se añadió por goteo. Después de la terminación de la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se inactivó por la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL). El producto fue extraído con EtOAc (2 x 150 mL), secado sobre Na_2SO_4, filtrado y concentrado bajo presión reducida. El producto crudo deseado fue obtenido como sólido cristalino amarillo (4.51 g, >95%) que se usó directamente en el siguiente paso.

A un frasco de de fondo redondo se añadió crudo tert-butil but-3-en-1-il(2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-(1-hidroxibut-2-en-1-il)-1-metil-1H-indol-6-il)carbamato (~7.8 mmol). El frasco se purgó con argón por 10 minutos y CH_2Cl_2 (150 mL) se añadió por medio de cánula. Bajo argón, sólido (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexil-fosfina)rutenio (330 mg, 0.39

mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 40 °C por 1 hora. Después del consumo del material inicial, la reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con 1:1 hexanos: EtOAc. Un producto crudo se recogió después de la eliminación del solvente bajo presión reducida y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

A un frasco de de fondo redondo se añadió tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)-metil)-5-hidroxi-1-metil-8,9-dihidro-1H-azocino[3,2-f]indol-10(5H)-carboxilato (~7.8 mmol). El frasco se purgó con argón por 10 minutos y CH_2Cl_2 (40 mL) se añadió por medio de cánula. Bajo argón, se añadió sólido MnO_2 (16 g, 183 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después del consumo del material inicial, la reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice (eluyendo con EtOAc) y se concentró bajo presión reducida. El producto deseado (3.34 g, 91% en tres pasos) se aisló como un sólido de color claro que requiere ninguna purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.00 - 0.14 (m, 6 H) 0.77 - 0.95 (m, 9 H) 1.08 - 1.19 (m, 9 H) 2.04 - 2.19 (m, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.08 - 4.23 (m, 1 H) 4.73 - 5.03 (m, 2 H) 6.22 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H) 6.48 (d, *J*=12.0 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H). LC-MS RT 1.05 min.

Paso 5: tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-1H-azocino[3,2-f]indol-10(5H)-carboxilato

Un frasco de fondo redondo se cargó con tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-5-oxo-8,9-dihidro-1H-azocino[3,2-f]indol-10(5H)-carboxilato (3.34 g, 7.1 mmol), EtOAc (40 mL) fue añadido por medio de una jeringa. A la solución en agitación se añadió Pd/C (400 mg) sólido y la reacción se colocó bajo H_2 (1 atm). La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 2 horas. Después de que se completó la reacción, como se muestra por LCMS, la mezcla fue filtrada a través de un tampón corto de sílice gel, eluyendo con EtOAc. La solución se concentró bajo presión reducida, a continuación, el concentrado fue purificado por cromatografía en columna (0 a 20% gradiente de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (2.24 g, 68%) como un sólido blanco. LC-MS 1.71 min.

Paso 6: tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-((2,4-dimetoxibencil)imino)-1-metil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-azocino[3,2-f]indol-10(5H)-carboxilato

A una solución de tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-metil-5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-1H-azocino[3,2-f]indol-10(5H)-carboxilato (1.80 g, 3.78 mmol) en CH_2Cl_2 (13 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (630 µL, 4.18 mmol) y NEt_3 (1.6 mL, 11.5 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces una solución de $TiCl_4$ (1.0M CH_2Cl_2, 2.5 mL, 2.47 mmol) se añadió por goteo por medio de bomba de jeringa por 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y a continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (sat. ac., 10 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó

usando un separador de fases de PTFE, entonces se secan sobre Na_2SO_4 y se filtra. El disolvente se eliminó y se obtuvo el producto crudo resultante (2.27 g, ~97 %) en forma de espuma de color amarillo claro, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. LC-MS 622.5 $[M+H]^+$, RT 1.36 min.

Paso 7: 8-tert-butil 3-metil 11-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-metil-2-oxo-5,6,7,10-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3,8(2H)-dicarboxilato

Crudo tert-butil 2-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-5-((2,4-dimetoxibencil)imino)-1-metil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-azocino[3,2-f]indol-10(5H)-carboxilato (2.27 g, 3.65 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (1.17 g, 5.89 mmol) se mezclaron conjuntamente en Ph_2O (7.0 mL). Con agitación, la mezcla se coloca en un bloque de calor precalentado a 210 °C se calienta por 10 minutos bajo una capa de argón. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se filtra directamente sobre un cartucho de sílice. El filtrado fue purificado por cromatografía en columna (100% hexanos seguido por EtOAc en hexanos 0 a 85% gradiente) para dar el producto deseado (1.31 g, 48%) como un sólido de color blanquecino que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS 748.5 $[M+H]^+$, RT 1.77 min.

Paso 8-10: 8-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-11-formil-4-hidroxi-10-metil-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una solución de 8-tert-butil 3-metil 11-(((tert-butildimetilsililo)oxi)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-10-metil-2-oxo-5,6,7,10-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3,8(2H)-dicarboxilato (1.31 g, 1.75 mmol) en THF (10 mL) se añadió TBAF (1M en THF, 4.4 mL, 4.37 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 h hasta que el material inicial se consumió completamente. El THF fue removido y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 0-100% gradiente). El producto (0.94 g, 85 %) fue obtenido como un sólido de color blanquecino utilizado directamente en el siguiente paso. LC-MS 634.3 $[M+H]^+$, RT 1.35 min.

A una suspensión de 8-tert-butil 3-metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-11-(hidroximetil)-10-metil-2-oxo-5,6,7,10-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3,8(2H)-dicarboxilato (0.94 g, 1.48 mmol) en EtOAc (5.0 mL) se añadió LiI (600 mg, 4.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C hasta que se observó el consumo completo del material inicial (~ 2 horas). La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con HCl acuoso (1.0 M, 10 mL) y se diluye con H_2O. El producto fue extraído con EtOAc (2x100 mL) y la fase orgánica se lava con $Na_2S_2O_3$ (10% ac., 40 mL), NaCl (sat. ac., 100 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el

producto resultante (0.90 g, 97%) fue obtenido como un sólido amarillo que se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS 604.6 $[M-H]^-$, 606.6 $[M+H]^+$, RT 1.37 min.

A una solución de 8-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-11-(hidroximetil)-10-metil-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (0.90 g, 1.45 mmol) en DCM (10.0 mL) se añadió activado MnO_2 (3.2 g, 36.3 mmol). La reacción se controló por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el MnO_2 fue filtrado y la mezcla se lava con DCM. El licor matriz se concentró para proporcionar el producto (560 mg, 63%) como un sólido cristalino de color naranja que no requirió más purificación y se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS 616.3 $[M-H]^-$, RT 0.95 min.

Pasos 11-12: 4-hidroxi-10-metil-11-((metilamino)metil)-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico.

A una solución de 8-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-11-formil-4-hidroxi-10-metil-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (185 mg, 0.30 mmol) en dicloroetano (3.0 mL) se añadió una solución de metil amina (2.0 M THF, 300 µL, 0.60 mmol) seguido por AcOH (42 µL, 0.60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (133 mg, 0.63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 1.5 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído de partida se consumió completamente. El dicloroetano se eliminó entonces y el residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrado a través de un filtro de micras de PTFE y se purificó directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal de TFA. LC-MS 631.3 $[M-H]^-$, 633.3 $[M+H]^+$, RT 1.04 min.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.5 mL). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA se eliminó bajo presión reducida. La adición de un solución HCl (2.0 M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso da lugar a la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O, el sólido se filtró y entonces se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (26 mg, 21%, dos pasos).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 - 1.87 (m, 1 H) 1.89 - 2.11 (m, 1 H) 2.59 - 2.69 (m, 3 H) 2.90 - 3.03 (m, 1 H) 3.05 - 3.19 (m, 1 H) 3.56 - 4.01 (m, 4 H, bajo pico de solvente) 4.44 (s, 3 H) 6.84 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H) 12.97 (br. s, 1 H) 13.92 (br. s, 1 H). LC-MS 381.1 $[M-H]^-$, RT 0.39 min.

292

Ejemplo 104

11-((etilamino)metil)-4-hidroxi-10-metil-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 104)

A una solución de 8-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-11-formil-4-hidroxi-10-metil-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 103, pasos 8-10, 185 mg, 0.30 mmol) en dicloroetano (3.0 mL) se añadió una solución de etil amina (2.0 M THF, 300 µL, 0.60 mmol) seguido por AcOH (42 µL, 0.60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (133 mg, 0.63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 1.5 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído de partida se consumió completamente. El dicloroetano se eliminó entonces y el residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrado a través de un filtro de micras de PTFE y purificó directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal de TFA. LC-MS 645.4 $[M-H]^-$, 647.4 $[M+H]^+$, RT 1.04 min.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.5 mL). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA se eliminó bajo presión reducida. La adición de un solución HCl (2.0 M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso da lugar a la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O, el sólido se filtró y entonces se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (37 mg, 29%, dos pasos).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.64 - 1.83 (m, 2 H) 1.96 - 2.11 (m, 1 H) 3.07 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 3.69 - 3.95 (m, 5 H) 4.45 (br. s., 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.45 (s, 1 H) 12.97 (br. s, 1 H) 13.93 (br. s, 1 H). LC-MS 395.1 $[M-H]^-$, RT 0.40 min.

Ejemplo 105

4-hidroxi-11-((isopropilamino)metil)-10-metil-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 105)

A una solución de 8-(tert-butoxicarbonilo)-1-(2,4-dimetoxibencil)-11-formil-4-hidroxi-10-metil-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 103, pasos 8-10, 185 mg, 0.30 mmol) en dicloroetano (3.0 mL) se añadió una solución de isopropil amina (51 µL, 0.60 mmol) seguido por AcOH (42 µL, 0.60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (133 mg, 0.63 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 1.5 h y se monitoreó por LC/MS hasta que el aldehído de partida se consumió completamente. El dicloroetano se eliminó entonces y el residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y varias gotas de TFA para generar una mezcla homogénea que fue filtrado a través de un filtro de micras de PTFE y

243

purificó directamente por preparativo HPLC para proporcionar el producto como una sal de TFA. LC-MS 659.4 $[M-H]^-$, 661.4 $[M+H]^+$, RT 1.10 min.

Al producto obtenido anteriormente se añadió i-Pr_3SiH (1.0 mL) seguido por TFA (1.5 mL). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C por 2 h y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial, el TFA se eliminó bajo presión reducida. La adición de un solución HCl (2.0 M Et_2O, 2.0 mL) al residuo oleoso da lugar a la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O, el sólido se filtró y entonces se lava con Et_2O. El producto sal HCl se obtuvo como un sólido de color rosa pálido (17 mg, 13%, dos pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 - 1.42 (m, 6 H) 1.56 - 1.81 (m, 1 H) 1.92 - 2.11 (m, 1 H) 2.87 - 3.04 (m, 1 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.39 - 3.97 (m, 5 H) 4.41 (s, 3 H) 6.84 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 13.00 (s, 1 H) 13.91 (s, 1 H). LC-MS 409.1 $[M-H]^-$, RT 0.41 min.

Ejemplo 106

4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-h]quinolina-3-ácido carboxílico (Cpd 106)

Paso 1: 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-metoxi-N-metilacetamida

A una solución de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)ácido acético (10.0 g, 55.5 mmol) en DCM (100 mL) se añadió CDI (9.9 g, 61 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hr hasta que cesó el desprendimiento gaseoso momento en el cual se añadió N,O-clorhidrato de dimetilhidroxilamina (5.6 g, 61 mmol). Después de agitar por un adicional de 2 hrs La mezcla de reacción se lava con H_2O (100 mL), secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada para dar el producto deseado como un aceite claro (10.9 g, 94%). El producto fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 3.19 (s, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 3.68 (s, 2 H) 5.93 (s, 2 H) 6.71 - 6.77 (m, 2 H) 6.81 (d, J=1.26 Hz, 1 H).

Paso 2: 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)propan-2-ona

A una solución de 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-N-metoxi-N-metilacetamida (10.9 g, 49 mmol) en THF (100 mL) enfriada a 0 °C, se añadió bromuro de metilmagnesio (3M THF, 18 mL, 54 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C por 30 min y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hr adicional, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (100 mL). El residuo fue extraído con Et_2O (2 x 100 mL), secado sobre $MgSO_4$, filtrado y concentrado para dar el producto deseado (8.3 g, 95%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 3.62 (s, 2 H) 5.96 (s, 2 H) 6.63 - 6.73 (m, 2 H) 6.78 (d, J=7.88 Hz, 1 H).

Paso 3: **etil 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbutanoato**

A una solución de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)propan-2-ona (8.0 g, 45 mmol) y etil 2-(dietoxifosforil)acetato (13.5 mL, 68 mmol) en THF (100 mL), enfriada a 0 °C, se añadió NaH (60%, 2.7 g, 68 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C por 1 hr y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 12 hrs, se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (100 mL) y fue extraída con Et_2O (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas. El residuo de crudo fue disuelto en EtOH (80 mL) e hidrogenado bajo 1 atm de H_2 sobre PtO_2 (200 mg) por 4 hrs. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla de Celita y se concentró. El residuo crudo fue purificado en gel de sílice (9:1 Hex/EtOAc) para dar el producto deseado como un aceite claro (9.3 g, 83%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.22 - 1.28 (m, 3 H) 2.07 - 2.14 (m, 1 H) 2.16 - 2.25 (m, 1 H) 2.27 - 2.34 (m, 1 H) 2.38 - 2.45 (m, 1 H) 2.50 - 2.57 (m, 1 H) 4.12 (q, *J*=7.25 Hz, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 6.60 (dd, *J*=7.88, 1.58 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=1.58 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J*=7.57 Hz, 4 H).

Paso 4: **4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-ácido metilbutanoico**

A una solución de etil 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metilbutanoato (9.3 g, 37.2 mmol) en EtOH (20 mL), se añadió NaOH (10%, 100 mL). La solución turbia resultante se calentó a 70 °C por 1 hr. La solución amarilla resultante fue enfriada a 0°C y acidificada con conc. HCl (20 mL). La mezcla de reacción fue extraída con DCM (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas para dar el producto deseado (8.2 g, 99%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.31 Hz, 3 H) 2.10 - 2.26 (m, 2 H) 2.32 - 2.40 (m, 1 H) 2.41 - 2.48 (m, 1 H) 2.51 - 2.59 (m, 1 H) 5.92 (s, 2 H) 6.60 (dd, *J*=7.88, 1.58 Hz, 1 H) 6.66 (d, *J*=1.58 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H).

Paso 5: **7-metil-7,8-dihidronafto[2,3-d][1,3]dioxol-5(6H)-ona**

A una solución de 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-ácido metilbutanoico (1.1 g, 5.0 mmol) en CH_3CN (17 mL) se añadió K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmol) y $POCl_3$ (2.3 mL, 25 mmol). La mezcla de reacción fue calentó a 55 °C por 30 min y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se vertió sobre hielo y se basificó con 10% NaOH a pH 10. La fase acuosa fue extraída con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas para dar el producto deseado (720 mg, 70%) como un sólido color beige.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (d, *J*=6.31 Hz, 3 H) 2.20 - 2.33 (m, 2 H) 2.56 - 2.63 (m, 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 2.83 - 2.91 (m, 1 H) 6.00 (s, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H).

295

Paso 6: metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-h]quinolina-3-carboxilato

A una solución de 7-metil-7,8-dihidronafto[2,3-d][1,3]dioxol-5(6H)-ona (3.0 g, 14.7 mmol) en DCM (30 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (2.4 mL, 16.2 mmol) y NEt_3 (6.1 mL, 44.1 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C y una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 8.8 mL, 8.8 mmol) se añadió por goteo por 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluye con DCM (20 mL) y se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó usando un separador de fases de PTFE, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada para dar el producto deseado (4.0 g, 77%) como un sólido naranja, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

El crudo 1-(2,4-dimetoxifenil)-N-(7-metil-7,8-dihidronafto[2,3-d][1,3]dioxol-5(6H)-ilideno)metanamina (1.0 g, 2.8 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (0.8 g, 4.2 mmol) se mezclaron conjuntamente en Ph_2O (3.0 mL). La mezcla se colocó en un bloque de calor precalentado a 220 °C se calienta por 15 minutos. A continuación se removió el bloque de calentamiento y la mezcla de reacción fue dejada enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda fue purificada directamente en una columna de gel de sílice (hexanos seguido por EtOAc/hexanos gradiente 40-90%) para dar el producto como una espuma de color amarillo (0.8 g, 61%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.85 (d, *J*=6.94 Hz, 3 H) 2.54 (dd, *J*=14.66, 1.73 Hz, 1 H) 2.96 (dd, *J*=14.19, 5.67 Hz, 1 H) 3.30 - 3.39 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 5.18 (br. s., 1 H) 5.34 (d, *J*=15.76 Hz, 1 H) 5.97 (dd, *J*=11.03, 1.26 Hz, 2 H) 6.40 - 6.48 (m, 2 H) 6.77 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.09 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 13.60 (s, 1 H).

Paso 7: 4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-h]quinolina-3-ácido carboxílico

A una solución de metil 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-h]quinolina-3-carboxilato (313 mg, 0.7 mmol) en EtOAc (7 mL) se añadió yoduro de litio (0.26 g, 2.0 mmol). La solución fue calentada a 60 °C por 1.5 hrs después se enfrió a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc (20 mL). La mezcla de reacción se lava con 1M HCl (20 mL), 10% $Na_2S_2O_3$ (20 mL), y salmuera (20 mL). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El residuo crudo fue disuelto en DCM (5 mL) y se añadió TFA (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hr, se añadió MeOH (5 mL). El precipitado se filtró para dar el producto deseado (100 mg) como un sólido de color amarillo brillante en 46% en dos pasos.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (d, *J*=6.94 Hz, 3 H) 2.68 - 2.76 (m, 1 H) 2.93 - 3.06 (m, 1 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 6.13 (s, 2 H) 7.04 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 12.54 (br. s, 1 H) 13.64 (br. s, 1 H) 16.04 (br. s, 1 H). LC-MS: 316.1 $[M+H]^+$, RT 0.77 min.

Ejemplo 107

4-hidroxi-5-metil-2-oxo-8-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-ácido carboxílico (Cpd 107)

Paso 1: 2-(3-clorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 106, Paso 1, 2-(3-clorofenil)ácido acético (4.2 g, 24.6 mmol), CDI (4.4 g, 27 mmol), y N,O-clorhidrato de dimetilhidroxilamina (2.9 g, 27 mmol) en DCM (50 mL) dio el compuesto del título como un aceite claro (4.2 g, 80%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 3.20 (s, 3 H) 3.64 (s, 3 H) 3.74 (s, 2 H) 7.15 - 7.32 (m, 4 H).

Paso 2: 1-(3-clorofenil)propan-2-ona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 106, Paso 2, 2-(3-clorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida (4.2 g, 20 mmol) y bromuro de metilmagnesio (3M THF, 7.3 mL, 22 mmol) en THF (40 mL) dio el compuesto del título (3.0 g, 89%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 3.59 (s, 11 H) 6.99 (dt, *J*=5.99, 1.89 Hz, 1 H) 7.03 - 7.22 (m, 3 H).

Paso 3: etil 4-(3-clorofenil)-3-metilbutanoato

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 106, Paso 3, 1-(3-clorofenil)propan-2-ona (3.0 g, 17.8 mmol), etil 2-(dietoxifosforil)acetato (5.4 mL, 26.7 mmol), y NaH (60%, 1.1 g, 26.7 mmol) en THF (20 mL) dio el intermedio deseado que entonces fue hidrogenado bajo 1 atm de H_2 sobre PtO_2 (100 mg) en EtOH (50 mL) para dar el compuesto del título (3.1 g, 74%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 1.27 - 1.30 (m, 3 H) 2.12 - 2.19 (m, 1 H) 2.22 - 2.33 (m, 2 H) 2.47 (d, *J*=7.57 Hz, 1 H) 2.61 (d, *J*=6.31 Hz, 1 H) 4.09 - 4.15 (m, 3 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 3 H).

Paso 4: 4-(3-clorofenil)-3-ácido metilbutanoico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 106, Paso 4, etil 4-(3-clorofenil)-3-metilbutanoato (4.0 g, 16.6 mmol) y 10% NaOH (50 mL) en EtOH (10 mL) dio el compuesto del título (3.0 g, 85%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 (d, *J*=6.31 Hz, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 2.08 - 2.16 (m, 1 H) 2.17 - 2.24 (m, 1 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.59 - 2.66 (m, 1 H) 7.13 - 7.22 (m, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 2 H).

Paso 5: 6-cloro-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona

A una solución de 4-(3-clorofenil)-3-ácido metilbutanoico (0.9 g, 4.2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió cloruro de oxalilo (0.4 mL, 4.6 mmol) y DMF (2 gotas). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hr hasta que toda la evolución de gas cesó. La mezcla de reacción se concentró y el residuo de crudo fue disuelto en DCE (40 mL). A la solución resultante se añadió $alCl_3$ (0.56 g, 4.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente y a continuación, se vierte sobre hielo y fue extraída

con DCM (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas para dar el compuesto del título (0.62 g, 75%) as a 4:1 mezcla de regioisómeros.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.15 (d, *J*=6.30 Hz, 3 H) 2.24 - 2.38 (m, 2 H) 2.61 - 2.77 (m, 2 H) 2.91 - 3.02 (m, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.96 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H).

Paso 6: metil 8-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-carboxilato

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 106, Paso 6, 6-cloro-3-metil-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (2.5 g, 12.8 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (2.2 mL, 14.1 mmol), NEt_3 (5.5 mL, 38 mmol), y una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 7.7 mL, 7.7 mmol) en DCM (40 mL) fueron reaccionados para dar el intermedio deseado que se hizo reaccionar con trimetil metanotricarboxilato (2.4 g, 12.8 mmol) en Ph_2O (10.0 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 106, Paso 6 para dar el compuesto del título (2.4 g, 40%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 0.83 (d, *J*=6.94 Hz, 3 H) 2.56 - 2.65 (m, 1 H) 2.94 - 3.05 (m, 1 H) 3.35 - 3.44 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 5.04 - 5.15 (m, 1 H) 5.27 - 5.34 (m, 1 H) 6.38 - 6.41 (m, 1 H) 6.42 - 6.47 (m, 1 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.27 - 7.29 (m, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H).

Paso 7: 4-hidroxi-5-metil-2-oxo-8-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-ácido carboxílico

Un frasco secado al horno se evacuó y se vuelve a cargar con argón. Al frasco se añadió metil 8-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-carboxilato (106 mg, 0.22 mmol), 2-(2`-di-*tert*-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (10 mg, 0.022 mmol), y *t*-BuONa (63 mg, 0.66 mmol,). El frasco fue evacuado luego rellenado con argón. A la mezcla sólida se añadió tolueno (2.0 mL) y pirrolidina (0.06 mL, 0.7 mmol,) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90 °C por 2 h. La reacción se inactivó mediante 1N HCl a continuación se neutralizó por solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a pH = 7. La mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (5X20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas y el residuo se disolvió en DCM (10 mL). TFA (1 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. MeOH (5 mL) fue añadido A la solución y el sólido resultante se filtró para dar el compuesto del título (30 mg, 40%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (d, *J*=6.94 Hz, 3 H) 1.98 (m, 4 H) 2.62 - 2.71 (m, 1 H) 2.97 - 3.06 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 3.35 - 3.41 (m, 4 H) 6.49 - 6.54 (m, 2 H) 7.89 - 7.96 (m, 1 H) 12.39 (br. s, 1 H) 13.56 (br. s, 1 H) 16.08 (br. s, 1 H). LC-MS: 316.1 $[M+H]^+$, RT 0.77 min.

Ejemplo 108

8-(dimetilamino)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-ácido carboxílico (Cpd 108)

El compuesto del título se preparó a partir de metil 8-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-carboxilato (Ejemplo 107, paso 6) y dimetilamina solución de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 107 (paso 7)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.67 (d, J=15.1 Hz, 1 H) 2.96 - 3.02 (m, 1 H) 3.03 (s, 6 H) 3.19 - 3.27 (m, 1 H) 6.57 - 6.70 (m, 2 H) 7.92 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 12.42 (br. s., 1 H) 13.55 (s, 1 H). LC-MS 313.3 $[M-H]^-$, 315.3 $[M+H]^+$, RT 1.27 min

Ejemplo 109

8-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 109)

El compuesto del título se preparó a partir de metil 8-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-carboxilato (Ejemplo 107, paso 6) y 3-dimetilaminopirrolidina de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 107 (paso 7). El producto final se obtuvo como la sal de hidrocloruro después de tratamiento con HCl/Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 0.81 (d, J=7.30 Hz, 3 H) 2.16 - 2.30 (m, 2 H) 2.44 - 2.55 (m, 2 H) 3.25 (s, 6 H) 3.32 - 3.43 (m, 4 H) 3.92 - 4.08 (m, 2 H) 6.47 - 6.62 (m, 2 H) 7.53 - 7.68 (m, 1 H). LC-MS: 384.4 $[M+H]^+$, RT 0.58 min.

Ejemplo 110

8-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico (Cpd 110)

El compuesto del título se preparó a partir de metil 8-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[h]quinolina-3-carboxilato (Ejemplo 107, paso 6) y (cis,cis)-*N*,*N*-dibencil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-amina de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 107 (paso 7) con posterior hidrogenación bajo 1 atm de H_2 sobre $Pd(OH)_2$/C para proporcionar el producto final como la sal de TFA.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (d, J=7.25 Hz, 3 H) 2.23 - 2.30 (m, 1 H) 2.79 - 2.86 (m, 1 H) 3.03 - 3.12 (m, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.32 - 3.35 (m, 4 H) 3.57 - 3.64 (m, 1 H) 6.47 - 6.54 (m, 2 H) 8.05 - 8.10 (m, 1 H) 9.61 - 9.69 (m, 1 H) 9.74 - 9.82 (m, 1 H). LC-MS: 368.2 $[M+H]^+$, RT 0.57 min.

Ejemplo 111

9-(1,4-diazepan-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 111)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil

9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y tert-butil 1,4-diazepan-1-carboxilato.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 2.03 - 2.15 (m, 4 H), 2.22 - 2.32 (m, 2 H), 2.53 - 2.57 (m, 2 H), 3.09 - 3.18 (m, 2 H), 3.20 - 3.28 (m, 2 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 3.75 - 3.89 (m, 2 H), 6.75 - 6.87 (m, 2 H), 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.98 - 9.13 (br s, 2 H), 12.65 - 12.77 (br s, 1 H), 13.74 - 13.84 (br s, 1 H), 16.13 - 16.46 (br s, 1 H). LC-MS 370.2 $[M+H]^+$, 368.2 $[M-H]^-$, RT 0.89 min.

Ejemplo 112

4-hidroxi-9-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 112)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y 1-metil-1,4-diazepan.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 2.03 - 2.38 (m, 6 H), 2.52 - 2.58 (m, 2 H), 2.81 (d, *J*=4.4 Hz, 3 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 3.40 – 3.60 (m, 4H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 6.79 (m, 2 H), 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 10.48 - 10.61 (br s, 1 H), 12.65 - 12.76 (br s, 1 H), 13.74 - 13.82 (br s, 1 H), 16.23 - 16.44 (br s, 1 H). LC-MS 384.2 $[M+H]^+$, 382.2 $[M-H]^-$, RT 0.98 min.

Ejemplo 113

9-((2-(dimetilamino)etil)amino)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 113)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y N,N-dimetiletano-1,2-diamina.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/MeOH-d_4) δ ppm 2.02 - 2.11 (m, 2 H), 2.23 - 2.33 (m, 2 H), 2.75 – 2.90 (m, 8 H), 3.24 - 3.29 (m, 2 H), 3.46 - 3.51 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H). LC-MS 358.2 $[M+H]^+$, 356.2 $[M-H]^-$, RT 0.94 min.

Ejemplo 114

9-((4aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-6(2H)-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 114)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-

benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y (4aR,7aR)-tert-butil octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-1-carboxilato.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6/MeOH-d_4) δ ppm 1.98 - 2.13 (m, 2 H), 2.19 - 2.33 (m, 2 H), 2.72 - 2.84 (m, 2 H), 2.88 - 2.99 (m, 2 H), 3.14 - 3.22 (m, 2 H), 3.31 - 3.42 (m, 2 H), 3.43 - 3.53 (m, 2 H), 3.59 - 3.70 (m, 2 H), 3.84 - 3.93 (m, 2 H), 6.49 - 6.63 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 9.1 Hz, 1 H). LC-MS 396.4 $[M+H]^+$, 394.3 $[M-H]^-$, RT 0.95 min.

Ejemplo 115

4-hidroxi-9-((4aR,7aR)-1-metilhexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-6(2H)-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 115)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y (4aR,7aR)-1-metiloctahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 2.51 - 2.72 (m, 2 H), 2.83 - 2.95 (m, 2 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 3.58 – 3.74 (m, 5 H), 3.77 - 3.87 (m, 2 H), 4.06 - 4.21 (m, 2 H), 4.22 - 4.35 (m, 2 H), 4.36 - 4.49 (m, 2 H), 7.36 - 7.45 (m, 2 H), 8.16 - 8.22 (m, 1 H). LC-MS 410.2 $[M+H]^+$, 408.2 $[M-H]^-$, RT 1.00 min.

Ejemplo 116

9-(4-(dimetilamino)piperidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 116)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y N,N-dimetilpiperidina-4-amina.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 1.69 (br. s., 2 H), 2.01 – 2.19 (m, 4 H), 2.26 (br. s., 2 H), 2.64 - 2.90 (m, 10 H), 3.32 (br. s., 1 H), 4.06 (br. s., 2 H), 6.99 (br. s., 2 H), 7.38 (br. s., 1 H), 10.85 - 11.03 (br s, 1 H), 12.74 (br. s., 1 H), 13.79 (br. s., 1 H), 16.10 - 16.46 (br s, 1 H). LC-MS 398.3 $[M+H]^+$, 396.3 $[M-H]^-$, RT 0.90 min.

Ejemplo 117

9-(3-(dimetilamino)piperidina-1-il)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 117)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y N,N-dimetilpiperidina-3-amina.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 1.51 - 1.63 (m, 1 H), 1.64 - 1.75 (m, 1 H), 1.82 - 1.91 (m, 1 H), 2.04 - 2.17 (m, 4 H), 2.20 - 2.34 (m, 2 H), 2.53 – 2.60 (m, 2H), 2.74 – 2.87 (m, 6 H), 3.02 - 3.12 (m, 1 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 3.80 - 3.89 (m, 1 H), 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 10.51 - 10.69 (br s, 1 H), 12.69 - 12.80 (br s, 1 H), 13.73 - 13.85 (br s, 1 H), 16.17 - 16.42 (br s, 1 H). LC-MS 398.3 $[M+H]^+$, 396.3 $[M-H]^-$, RT 0.99 min.

Ejemplo 118

4-hidroxi-2-oxo-9-(piperidina-4-ilamino)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 118)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y tert-butil 4-aminopiperidinae-1-carboxilato.

^{1}H NMR ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 1.65 (br. s., 2 H), 2.05 (br. s., 4 H), 2.27 (br. s., 2 H), 2.98 (br. s., 3 H), 3.29 (br. s., 4 H), 6.61 (br. s., 2 H), 7.11 - 7.40 (m, 1 H), 8.32 - 8.66 (m, 1 H), 9.12 (br. s., 2 H), 12.62 (br. s., 1 H), 13.75 (br. s., 1 H), 16.03 - 16.60 (br s, 1 H). LC-MS 370.2 $[M+H]^+$, 368.2 $[M-H]^-$, RT 0.96 min.

Ejemplo 119

4-hidroxi-2-oxo-9-(piperazina-1-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 119)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y tert-butil piperazina-1-carboxilato.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 2.03 - 2.15 (m, 2 H), 2.19 - 2.31 (m, 2 H), 2.53 - 2.60 (m, 2 H), 3.17 - 3.26 (m, 4 H), 3.45 - 3.60 (m, 4 H), 6.96 - 7.05 (m, 2 H), 7.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 9.14 - 9.28 (br s, 2 H), 12.72 - 12.82 (br s, 1 H), 13.76 - 13.86 (br s, 1 H), 16.20 - 16.43 (br s, 1 H). LC-MS 356.2 $[M+H]^+$, 354.3 $[M-H]^-$, RT 0.49 min.

Ejemplo 120

4-hidroxi-9-(4-metilpiperazina-1-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 120)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y 1-metilpiperazina.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 2.20 - 2.31 (m, 2 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 3.08 - 3.25 (m, 4 H), 3.44 - 3.56 (m, 2 H), 3.98 - 4.08 (m, 2 H), 6.95 - 7.07 (m, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 10.66 - 10.83 (br s, 1 H), 12.74 - 12.84 (br s,

1 H), 13.75 - 13.85 (br s, 1 H), 16.13 - 16.46 (br s, 1 H). LC-MS 370.3 $[M+H]^+$, 368.3 $[M-H]^-$, RT 0.49 min.

Ejemplo 121

4-hidroxi-2-oxo-9-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 121)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y tert-butil 2,6-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 2.03 - 2.12 (m, 2 H), 2.21 – 2.34 (m, 4 H), 3.33 – 3.39 (m, 2 H), 3.57 (br s, 2 H), 3.88 - 3.96 (m, 2 H), 3.97 - 4.06 (m, 2 H), 6.48 – 6.54 (m, 2 H), 7.36 (J = 9.2 Hz, 1 H), 9.01 - 9.14 (br s, 1 H), 9.22 - 9.36 (br s, 1 H), 12.65 - 12.72 (br s, 1 H), 13.71 - 13.82 (br s, 1 H), 16.13 - 16.46 (br s, 1 H). LC-MS 382.3 $[M+H]^+$, 380.2 $[M-H]^-$, RT 0.88 min.

Ejemplo 122

4-hidroxi-2-oxo-9-(2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 122)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y tert-butil 2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 1.93 - 2.12 (m, 7 H), 2.22 - 2.32 (m, 2 H), 3.14 - 3.19 (m, 2 H), 3.27 - 3.35 (m, 3 H), 3.40 - 3.44 (m, 4 H), 6.49 - 6.53 (m, 2 H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 9.00 - 9.13 (br s, 2 H), 12.67 - 12.72 (br s, 1 H), 13.75 - 13.79 (br s, 1 H), 16.24 - 16.41 (br s, 1 H). LC-MS 396.4 $[M+H]^+$, 394.3 $[M-H]^-$, RT 0.89 min.

Ejemplo 123

4-hidroxi-9-(7-metil-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-il)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 123)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de dos pasos para acoplamiento Buchwald y desprotección del Ejemplo 6, paso 4 a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 6, paso 3) y 2-metil-2,7-diazaspiro[4.4]nonano.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ ppm 2.10 - 2.33 (m, 6 H), 2.37 - 2.45 (m, 2 H), 2.56 - 2.63 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.16 - 3.25 (m, 1 H), 3.38 - 3.42 (m, 1 H), 3.48 - 3.55 (m, 3 H), 3.69 - 3.74 (m, 1 H), 3.77 - 3.84 (m, 1 H), 6.57 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H). LC-MS 410.4 $[M+H]^+$, 408.3 $[M-H]^-$, RT 0.90 min.

Ejemplo 124

9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-10,11-difluoro-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 124)

Paso 1: 2,3,4-trifluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-2,3,4-trifluorobenzaldehído de acuerdo con el Ejemplo 2, Pasos 1-5.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) 1.83 – 1.91 (m, 4 H) 2.72 (m, 2 H) 2.81 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H) 6.82 (m, 1 H), RT 1.20 min.

Paso 2: 2-((cis,cis)-6-(dibencilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-3,4-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona

El material del Paso 1 (214 mg, 1 mmol) fue disuelto en DMSO (1 mL) con N,N-dibencil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-amina (1.1 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C por 2 h, después se repartió en agua y EtOAc. La capa orgánica se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice (0-20% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título (130 mg, 27%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 – 1.78 (m, 4 H) 2.58 (m, 2 H) 2.65 (m, 1 H) 2.77 (m, 2 H) 2.94 (m, 1 H) 3.21 (br. s., 4 H) 3.31 (m, 1 H) 3.35 (m, 2 H) 3.53 (m, 2 H) 6.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.29 – 7.52 (m, 10 H). LC-MS 473.5 $[M+H]^+$, RT 1.41 min.

Paso 3: metil 9-((cis,cis)-6-(dibencilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-1-(2,4-dimetoxibencil)-10,11-difluoro-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio del Paso 2 de acuerdo con el Ejemplo 6, Pasos 2-3. LC-MS 748.4 $[M+H]^+$, RT 1.84 min.

Paso 4: 9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-10,11-difluoro-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio del Paso 3 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (m, 1 H) 2.03 (m, 2 H) 2.16 (m, 2 H) 2.35 (m, 1 H) 2.64 (m, 2 H) 2.85 (m, 1 H) 3.72 – 3.85 (m, 4 H) 6.60 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 8.43 – 8.50 (m, 3 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.82 (br. s., 1 H) 16.19 (br. s., 1 H). LC-MS 402.1 $[M-H]^-$, 404.0 $[M+H]^+$, RT 0.88 min.

Ejemplo 125

9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-11-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 125)

Paso 1: metil 9-bromo-1-(2,4-dimetoxibencil)-11-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-5-fluorobenzaldehído de acuerdo con el Ejemplo 6, Pasos 1-3.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.49 (td, *J*=13.7, 7.0 Hz, 1 H) 1.81 - 2.02 (m, 3 H) 2.28 (dd, *J*=13.2, 6.4 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=14.1, 5.6 Hz, 1 H) 3.46 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 5.33 (s, 2H) 6.16 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.28 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.07 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H) 7.29 (dd, *J*=9.1, 1.8 Hz, 1 H). LC-MS 530.0, 532.0 $[M-H]^-$, 532.0, 534.0 $[M+H]^+$, RT 1.60 min.

Paso 2: 9-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-11-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio del Paso 1 de acuerdo con el Ejemplo 6, paso 4 y el procedimiento del Ejemplo 9.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 (m, 1 H) 2.03 (m, 2 H) 2.17 (m, 2 H) 2.38 (m, 1 H) 2.66 (m, 2 H) 2.86 (m, 1 H) 3.38 (dt, *J*=10.3, 2.2 Hz, 2 H) 3.63 (d, *J*=10.3 Hz, 2 H) 6.41 – 6.46 (m, 2 H) 8.41 (br. s., 3 H) 12.78 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H) 16.28 (br. s., 1 H). LC-MS 384.3 $[M-H]^-$, 386.3 $[M+H]^+$, RT 0.79 min.

Ejemplo 126

4-hidroxi-2-oxo-10-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 126)

Paso 1. metil 10-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-carboxilato

A una solución agitada de 2-bromo-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[8]anulen-5(6H)-ona (0.37 g, 1.5 mmol) (preparado por el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos US20090202478) en CH_2Cl_2 (6 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0.28 g, 1.6 mmol, 1.1 eq) y Et_3N (0.5 mL, 3.9 mmol, 2.6 eq) secuencialmente a 0 °C. Entonces una solución de $TiCl_4$ (1.0M en CH_2Cl_2, 1.0 mL, 1.0 mmol, 0.67 eq) se añadió a la mezcla por medio de una bomba de jeringa por 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ la solución fue extraída con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 entonces se concentró para dar un aceite de color amarillo (~ 0.6 g) que fue aplicado al siguiente paso sin purificación adicional.

A trimetil metanotricarboxilato derretido (0.51 g, 2.7 mmol, 1.8 eq) a 190 °C se añadió por goteo una solución de producto crudo obtenido anteriormente (~0.6 g, ca. 1.5 mmol) en Ph_2O (3 mL) se añadió trimetil metanotricarboxilato (4.7 g, 24.7 mmol, 1.8 eq). La mezcla de reacción fue continuamente calentada a 190 °C por 1 hr tiempo durante el cual un aparato de destilación de recorrido corto se adjunta para eliminar el solvente. El calor se retiró después de que cesó la destilación de etanol. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0-100% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título (0.62 g, 1.2 mmol, 78%, 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.31-1.45 (m, 3 H), 1.84-1.96 (m, 3 H), 2.23-2.34 (m, 1 H), 2.88-2.93 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 6.31 (d, *J*

= 3 Hz, 1 H), 6.35 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39-7.42 (m, 2 H). LC-MS 582.2/530.2 $[M+H]^+$, RT 0.99 min.

Paso 2. **1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-10-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico**

El intermedio del paso 1 (0.10 g, 0.19 mmol) fue mezclado con pirrolidina (0.027 g, 0.38 mmol, 2.0 eq), 2-(2`-di-*tert*-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (4 mg, 5 mol%), y *t*-BuONa (0.11 g, 1.14 mmol, 6.0 eq) en tolueno (1 mL). La mezcla se desgasificó purgando el frasco de reacción al vacío y entonces se rellenó con Argón (3x). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C con agitación magnética vigorosa por 2 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra y el sólido resultante se lava con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% EtOAc en diclorometano) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (0.09 g, 94%). LC-MS 505.4 $[M+H]^+$, RT 1.05 min.

Paso 3. **4-hidroxi-2-oxo-10-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico**

A una suspensión del intermedio anterior (0.09 g, 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL) se añadió TFA (1.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se controló por LC-MS. Después de completarse, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (1.5 mL), entonces se añadió HCl (2.0 mL, 2.0M en éter). La mezcla se filtra y se lava con éter dietilo para dar el producto deseado (0.055 g, 0.14 mmol, 79%) como un sólido de color amarillo claro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.41 (m, 2 H), 1.48-1.53 (m, 1 H), 1.91-2.16 (m, 6 H), 2.36-2.37 (m, 1 H), 2.64-2.85 (m, 2 H), 3.28-3.31, (m, 4 H). 6.50-6.51 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1 H), 12.65 (s, 1 H), 13.86 (s, 1 H). LC-MS 355.3 $[M+H]^+$, RT 0.90 min.

Ejemplo 127

10-((cis,cis)-6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 127)

El compuesto del título fue preparado a partir de metil 10-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]ciclooctа[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 126, paso 1) y (cis,cis)-N,N-dibencil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-amina de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito en el Ejemplo 126, pasos 2-3 y la ruta de desprotección del Ejemplo 9.

^{1}H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.46-1.48 (m, 2 H), 1.59-1.64 (m, 1 H), 1.96-2.00 (m, 1 H), 2.13-2.19 (m, 2 H), 2.23 (s, 1H), 2.26-2.28 (m, 1 H), 2.55 (s, 1H), 2.82-2.87 (m, 1 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.39-3.41 (m, 2 H), 3.79, (t, J = 9 Hz, 2 H). 6.61-6.64 (m, 2 H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1 H). LC-MS 382.4 $[M+H]^+$, RT 0.54 min.

Ejemplo 128

4-hidroxi-2-oxo-10-(propilamino)-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 128)

El compuesto del título fue preparado a partir de metil 10-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 126, paso 1) y propilamina y de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito en el Ejemplo 126, pasos 2-3.

^{1}H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.09 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.47-1.53 (m, 2 H), 1.56-1.61 (m, 1 H), 1.78-1.83 (m, 2 H), 1.99-2.02 (m, 1 H), 2.18-2.22 (m, 1 H), 2.39-2.44 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 2 H), 3.39-3.42 (m, 2 H), 7.38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8 Hz, 1 H). LC-MS 343.3 $[M+H]^+$, RT 1.33 min.

Ejemplo 129

10-(etilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 129)

El compuesto del título fue preparado usando metil 10-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidrobenzo[7,8]cicloocta[1,2-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 126, paso 1) y etilamina, de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito en el Ejemplo 126, pasos 2-3.

^{1}H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.50 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 1.55-1.61 (m, 3 H), 1.98-2.06 (m, 1 H), 2.19-2.22 (m, 1 H), 2.40-2.45 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 2 H), 3.49-3.56 (m, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 1 H).
LC-MS 329.3 $[M+H]^+$, RT 0.79 min.

Ejemplo 130

1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 130)

Paso 1: N-(1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ilideno)metanamina

A una solución de 1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (Ejemplo 16, paso 7, 0.218 g, 1.03 mmol) en DCM (3 mL) se añadió solución $MeNH_2$ (2M THF, 2.00 mL, 4.00 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 0.70 mL, 0.70 mmol) se añadió por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y a continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso saturado 5 mL). Después de una agitación vigorosa, la fase orgánica se separó usando un separador de fases de PTFE, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y se obtuvo el producto crudo resultante (~0.23 g, cant) como un aceite de color amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: **Metil 1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato**

El producto N-(1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ilideno)metanamina (*ca.* 0.52 mmol) obtenido anteriormente y dimetil 2-(metoximetileno)malonato (0.16 g, 0.92 mmol) se mezclaron conjuntamente en Ph_2O (1.0 mL). Con agitación, la mezcla se colocó en un bloque de calor precalentado a 200 °C y se calentó por 10 min después de que el burbujeo inicial de MeOH fue observado (ocurre a ~160 °C temperatura interna de reacción). La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se purificó directamente en una columna de gel de sílice (hexanos seguido por EtOAc/hexanos gradiente 40-100%) para dar el producto como una espuma de color amarillo (0.105 g, 60% 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.59 (ddd, *J*=14.1, 5.6, 1.9 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=14.1, 8.0 Hz, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 6.35 (ddd, *J*=10.1, 8.0, 5.6 Hz, 1 H) 6.58 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H) 6.75 (dd, *J*=10.1, 1.9 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H). LC-MS 335.2 $[M+H]^+$, RT 1.19 min.

Paso 3: **1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico**

A una suspensión de metil 1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (48.5 mg, 0.15 mmol) en THF (0.6 mL) se añadió LiOH solución (1M H_2O, 0.3 mL, 0.3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h y fue acidificada con la adición de 1M HCl a pH~2. El producto fue extraído con DCM (2x5 mL), los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y el DCM fue removido para proporcionar el producto (40.7 mg, 88%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.64 (ddd, *J*=14.0, 5.7, 2.0 Hz, 1 H) 2.97 (dd, *J*=14.0, 7.9 Hz, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.35 (ddd, *J*=9.8, 7.9, 5.7 Hz, 1 H) 6.60 (dd, *J*=3.2, 0.6 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=9.8, 2.0 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 14.81 (br. s., 1 H). LC-MS 321.3 $[M+H]^+$, RT 1.17 min.

Ejemplo 131

4-hidroxi-1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 131)

Paso 1: **metil 4-hidroxi-1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato**

Crudo N-(1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ilideno)metanamina (Ejemplo 130, paso 1, *ca.* 0.52 mmol) y trimetil metanotricarboxilato (0.17 g, 0.89 mmol) se mezclaron conjuntamente en Ph_2O (1.0 mL). Con agitación, la mezcla se colocó en un bloque de calor precalentado a 230 °C y se calentó por 10 min después de que el burbujeo inicial de MeOH fue observado (ocurre a ~160 °C temperatura interna de reacción). La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se purificó directamente en una

columna de gel de sílice (hexanos seguido por EtOAc/hexanos gradiente 40-100%) para dar el producto como espuma amarilla (0.120 g, 66% 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.10 (ddd, *J*=14.5, 5.7, 1.9 Hz, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.53 (ddd, *J*=14.5, 7.9, 0.9 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 6.37 (ddd, *J*=9.9, 7.9, 5.7 Hz, 1 H) 6.57 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 6.78 (dd, *J*=9.9, 1.9 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H). LC-MS 349.3 $[M-H]^-$, 351.3 $[M+H]^+$, RT 1.32 min.

Paso 2: 4-hidroxi-1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metil 4-hidroxi-1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (58.0 mg, 0.17 mmol) en EtOAc (1.0 mL) se añadió LiI (60 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C por 1 h hasta que se observó el consumo completo del material inicial. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y entonces fue acidificada con HCl acuoso (1M, 1.0 mL) y se diluye con H_2O. El producto fue extraído con EtOAc (3x5 mL). La fase orgánica se lava con $Na_2S_2O_3$ (10% ac, 4 mL), NaCl (acuoso saturado, 5 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el producto resultante fue obtenido como un sólido amarillo (55.6 g, cant).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2.15 (ddd, *J*=14.2, 5.7, 1.9 Hz, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 3.55 (ddd, *J*=14.2, 8.0, 0.8 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 6.36 (ddd, *J*=9.9, 8.0, 5.7 Hz, 1 H) 6.59 (dd, *J*=3.2, 0.8 Hz, 1 H) 6.80 (dd, *J*=9.9, 1.9 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 13.85 (s, 1 H) 15.89 (s, 1 H). LC-MS 337.3 $[M+H]^+$, RT 1.34 min.

Ejemplo 132

1-etil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 132)

Pasos 1-2: metil 1-etil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de 1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ona (Ejemplo 16, paso 7, 0.218 g, 1.03 mmol) en DCM (3 mL) se añadió solución $EtNH_2$ (2M THF, 2.00 mL, 4.00 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 0.70 mL, 0.70 mmol) se añadió por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL) y a continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 5 mL). Después de una agitación vigorosa la fase orgánica se separó usando un separador de fases de PTFE y secada sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y se obtuvo el producto crudo resultante (~0.25 g, cant) como un aceite de color amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Crudo N-(1-metil-6,7-dihidrociclohepta[f]indol-5(1H)-ilideno)etanamina (*ca.* 0.52 mmol) obtenido anteriormente y trimetil metanotricarboxilato (0.17 g, 0.89 mmol) se mezclaron conjuntamente en Ph_2O (1.0 mL). Con agitación, la mezcla se colocó en un

bloque de calor precalentado a 230 °C y se calentó por 10 min después de que el burbujeo inicial de MeOH fue observado (ocurre a ~160 °C temperatura interna de reacción). La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se purificó directamente en una columna de gel de sílice (hexanos seguido por EtOAc/hexanos 40-100% gradiente) para dar el producto como una espuma de color amarillo (0.127 g, 67% 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.01 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 2.10 (ddd, *J*=14.2, 5.7, 2.2 Hz, 1 H) 3.50 (ddd, *J*=14.2, 8.0, 0.8 Hz, 1 H) 3.83 - 3.89 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 4.06 - 4.16 (m, 1 H) 6.39 (ddd, *J*=10.1, 8.0, 5.7 Hz, 1 H) 6.57 (dd, *J*=3.2, 0.8 Hz, 1 H) 6.77 (dd, *J*=10.1, 2.2 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 13.64 (br. s., 1 H). LC-MS 363.3 $[M-H]^-$, 365.3 $[M+H]^+$, RT 1.38 min.

Paso 3: 1-etil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una suspensión de metil 1-etil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (0.126 g, 0.35 mmol) en EtOAc (2.0 mL) se añadió LiI (0.14 mg, 1.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C por 1 h hasta que se observó el consumo completo del material inicial. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y entonces fue acidificada con HCl acuoso (1M, 2.0 mL) y se diluye con H_2O. El producto fue extraído con EtOAc (3x8 mL). La fase orgánica se lava con $Na_2S_2O_3$ (10% ac, 4 mL), NaCl (acuoso saturado, 5 mL) y secada sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el producto resultante fue obtenido como un sólido amarillo (0.105 g, 87%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.02 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 2.15 (ddd, *J*=14.2, 5.7, 2.2 Hz, 1 H) 3.53 (ddd, *J*=14.2, 8.0, 0.9 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 4.16 - 4.26 (m, 1 H) 6.38 (ddd, *J*=9.9, 8.0, 5.7 Hz, 1 H) 6.59 (dd, *J*=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 6.80 (dd, *J*=9.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 13.94 (s, 1 H) 16.11 (s, 1 H) . LC-MS 351.2 $[M+H]^+$, RT 1.51 min.

Ejemplo 133

1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 133)

Una solución de 1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 130, paso 3, 28.0 mg, 0.09 mmol) en EtOAc (1 mL) y DCM (2 mL) fue hidrogenada bajo H_2 (1 atm) sobre Pd/C (10%, 10 mg) hasta que el material inicial se consumió completamente (5-6 h). El catalizador fue filtrado y el filtrado se lava con DCM. El licor matriz se seca sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un producto (26.0 mg, 93%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.96 - 2.20 (m, 3 H) 2.49 (dd, *J*=13.2, 5.5 Hz, 1 H) 2.58 (td, *J*=12.8, 7.6 Hz, 1 H) 2.81 (ddd, *J*=13.2, 5.8, 1.1 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 6.56 (dd, *J*=3.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 14.82 (br. s., 1 H). LC-MS 323.2 $[M+H]^+$, RT 1.28 min.

Ejemplo 134

4-hidroxi-1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 134)

Una solución de metil 4-hidroxi-1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (Ejemplo 131, paso 1, 61.8 mg, 0.18 mmol) en EtOAc (3 mL) y DCM (4 mL) fue hidrogenada bajo H_2 (1 atm) sobre Pd/C (10%, 25 mg) hasta que el material inicial se consumió completamente (2-3 h). El catalizador fue filtrado y el filtrado se lava con DCM. El licor matriz se seca sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo fue suspendido en EtOAc (1.0 mL) y se añadió LiI (70.0 mg, 1.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C por 1 h hasta que se observó el consumo completo del material inicial. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente, y entonces fue acidificada con HCl acuoso (1M, 2.0 mL) y se diluye con H_2O. El producto fue extraído con EtOAc (3x5 mL) y la fase orgánica se lava con $Na_2S_2O_3$ (10% ac, 4 mL), NaCl (acuoso saturado, 5 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el producto resultante (51.3 mg, 86% total) fue obtenido como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.59 (td, *J*=13.2, 7.1 Hz, 1 H) 1.93 - 2.23 (m, 2 H) 2.62 (td, *J*=13.2, 7.6 Hz, 1 H) 2.80 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 3.03 (ddd, *J*=13.9, 5.8, 1.1 Hz, 1 H) 3.56 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.55 (dd, *J*=3.2, 1.1 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 13.79 (s, 1 H) 15.90 (s, 1 H). LC-MS 337.2 $[M-H]^-$, 339.2 $[M+H]^+$, RT 1.46 min.

Ejemplo 135

4-hidroxi-1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,6,7,9,10,11-octahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Cpd 135)

Una solución de 4-hidroxi-1,9-dimetil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 131, paso 2, 38.0 mg, 0.11 mmol) en EtOAc (2 mL) y DCM (3 mL) fue hidrogenada bajo H_2 (1 atm) sobre PtO_2 (13.0 mg) hasta que se observó la conversión completa a indolino. El catalizador fue filtrado y el filtrado se lava con DCM. El licor matriz se seca sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo fue triturado con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lava con Et_2O. El producto (10.0 mg, 26%) fue obtenido como un sólido de color amarillo brillante.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.64 (td, *J*=13.3, 7.6 Hz, 1 H) 1.98 - 2.14 (m, 2 H) 2.42 (td, *J*=12.7, 8.0 Hz, 1 H) 2.58 (ddd, *J*=13.3, 5.9, 1.3 Hz, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.97 - 3.11 (m, 3 H) 3.47 - 3.53 (m, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 6.39 (s, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 13.74 (s, 1 H) 15.87 (s, 1 H). LC-MS 339.3 $[M-H]^-$, 341.3 $[M+H]^+$, RT 1.52 min.

Ejemplo 136

10-((butilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 136)

El compuesto del título (25.0 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (47%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) 1.35 (sxt, *J*=7.4 Hz, 2 H) 1.68 (quin, *J*=7.4 Hz, 2 H) 2.09 (quin, *J*=6.6 Hz, 2 H) 2.70 (br. s., 2 H) 2.93 - 3.09 (m, 2 H) 3.27 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.85 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.27 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 408.3 $[M-H]^-$, RT 1.08 min.

Ejemplo 137

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-((pentilamino)metil)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 137)

El compuesto del título (31.4 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (57%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89 (t, *J*=6.3 Hz, 3 H) 1.31 (br. s., 4 H) 1.60 - 1.76 (m, 2 H) 2.01 - 2.15 (m, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 2.92 - 3.06 (m, 2 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.84 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.15 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 422.3 $[M-H]^-$, RT 1.11 min.

Ejemplo 138

10-((hexilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 138)

El compuesto del título (22.8 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (40%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88 (t, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.19 - 1.38 (m, 6 H) 1.61 - 1.73 (m, 2 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 2.92 - 3.05 (m, 2 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.84 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.13 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 436.3 $[M-H]^-$, RT 1.17 min.

Ejemplo 139

10-((heptilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 139)

El compuesto del título (19.7 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (34%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.20 - 1.37 (m, 8 H) 1.64 - 1.74 (m, 2 H) 2.03 - 2.15 (m, 2 H) 2.61 - 2.77 (m, 2 H) 2.91 - 3.07 (m, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.24 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 450.3 $[M-H]^-$, RT 1.21 min.

Ejemplo 140

4-hidroxi-9-metil-10-((octilamino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 140)

El compuesto del título (15.7 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (26%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 (t, J=6.6 Hz, 5 H) 1.18 - 1.37 (m, 10 H) 1.62 - 1.75 (m, 2 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 2.63 - 2.77 (m, 2 H) 2.92 - 3.04 (m, 2 H) 3.38 - 3.42 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.24 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 464.3 $[M-H]^-$, RT 1.25 min.

Ejemplo 141

4-hidroxi-9-metil-10-((nonilamino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 141)

El compuesto del título (19.6 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (32%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 (t, J=6.9 Hz, 3 H) 1.18 - 1.36 (m, 12 H) 1.60 - 1.74 (m, 2 H) 2.02 - 2.15 (m, 2 H) 2.62 - 2.77 (m, 2 H) 2.93 - 3.04 (m, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.84 (s, 3 H) 4.42 (br. s., 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.18 (br. s., 2 H) 12.89 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 478.4 $[M-H]^-$, RT 1.30 min.

Ejemplo 142

10-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 142)

El compuesto del título (16.8 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 28%) como una sal de dihidrocloruro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 - 2.15 (m, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 2.85 (s, 6 H) 3.28 - 3.34 (m, 2 H) 3.52 (s, 4 H) 3.88 (s, 3 H) 4.50 (s, 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.86 (br. s., 1 H) 10.87 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 423.3 $[M-H]^-$, 425.3 $[M+H]^+$, RT 0.91 min.

Ejemplo 143

4-hidroxi-9-metil-10-(((2-(metilamino)etil)amino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 143)

El compuesto del título (23.8 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 41%) como una sal de dihidrocloruro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.70 (m, 2 H) 3.35 - 3.49 (m, 6 H, traslape de solvente) 3.88 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.29 (br. s., 2 H) 9.88 (br. s., 2 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 409.3 $[M-H]^-$, RT 0.88 min.

Ejemplo 144

10-(((2-aminoetil)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 144)

El compuesto del título (19.0 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 34%) como una sal de dihidrocloruro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 3.25 - 3.41 (m, 6 H, traslape de solvente) 3.88 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.35 (br. s., 3 H) 9.94 (br. s., 2 H) 12.91 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 395.2 $[M-H]^-$, RT 0.88 min.

Ejemplo 145

10-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 145)

El compuesto del título (29.6 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 48%) como una sal de dihidrocloruro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.64 - 2.75 (m, 2 H) 2.83 (br. s., 9 H) 3.50 - 3.72 (m, 6 H, traslape de solvente) 3.90 (s, 3 H) 4.47 - 4.93 (m, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.77 (br. s., 1 H) 11.23 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 437.3 $[M-H]^-$, 439.4 $[M+H]^+$, RT 1.01 min.

Ejemplo 146

10-((sec-butilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 146)

El compuesto del título (17.7 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (33%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.34 (d, J=6.3 Hz, 3 H) 1.51 - 1.63 (m, 1 H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 2.09 (quin, J=6.4 Hz, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.31 - 3.36 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.85 (s, 3 H) 4.44 (br. s., 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 1 H) 9.26 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 408.3 $[M-H]^-$, RT 1.04 min.

Ejemplo 147

4-hidroxi-10-(((2-hidroxietil)amino)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 147)

El compuesto del título (20.1 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto (39%). Después de la eliminación de exceso de TFA, el residuo se agitó con MeOH (2 mL) hasta que el producto fue desprotegido. MeOH fue removido bajo presión reducida y el residuo fue tratado con solución HCl (2M Et_2O) para dar el compuesto del título como una sal HCl .

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.64 - 2.79 (m, 2 H) 3.03 - 3.14 (m, 2 H) 3.28 - 3.37 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.70 - 3.76 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.46 (br. s., 2 H) 5.30 (br. s., 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.17 (br. s., 2 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 396.3 $[M-H]^-$, 398.4 $[M+H]^+$, RT 0.98 min.

Ejemplo 148

4-hidroxi-10-(((2-metoxietil)amino)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 148)

El compuesto del título (21.7 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (41%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.64 - 2.77 (m, 2 H) 3.18 - 3.22 (m, 2 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.33 (s, 3 H) 3.68 (t, J=5.2 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.44 (br. s, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.42 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 410.3 $[M-H]^-$, RT 1.01 min.

Ejemplo 149

4-hidroxi-10-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 149)

El compuesto del título (22.1 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 147 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (40%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.3 Hz, 2 H) 2.66 - 2.78 (m, 2 H) 2.82 (br. s., 3 H) 3.18 - 3.33 (m, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.81 (t, J=4.7 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.55 (d, J=14.2 Hz, 1 H) 4.73 (d, J=14.2 Hz, 1 H) 5.42 (br. s., 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 9.94 (br. s., 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 410.2 $[M-H]^-$, RT 0.98.

Ejemplo 150

4-hidroxi-10-(((1-metoxipropan-2-il)amino)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 150)

El compuesto del título (29.8 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (54%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.09 (quin, J=6.5 Hz, 2 H) 2.63 - 2.79 (m, 2 H) 3.33 - 3.35 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.36 (s, 3 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.58 - 3.68 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.45 (br. s., 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.20 (br. s., 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 424.3 $[M-H]^-$, 426.2 $[M+H]^+$, RT 1.03 min.

Ejemplo 151

4-hidroxi-10-(((1-hidroxipropan-2-il)amino)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 151)

El compuesto del título (21.6 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol) para dar el producto sal HCl (40%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 2.00 - 2.17 (m, 2 H) 2.64 - 2.80 (m, 2 H) 3.35 - 3.47 (m, 3 H, traslape de solvente) 3.61 (dd, J=11.5, 5.2 Hz, 1 H) 3.68 - 3.77 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.47 (br. s., 2 H) 5.46 (br. s., 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.97 (br. s., 1 H) 9.15 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 410.2 $[M-H]^-$, RT 0.99.

Ejemplo 152

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-(((2-(pirrolidina-1-il)etil)amino)metil)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 152)

El compuesto del título (21.4 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 60.0 mg, 0.12 mmol, 34%) como una sal de dihidrocloruro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.84 - 2.05 (m, 4 H) 2.09 (quin, J=6.3 Hz, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 2.97 - 3.16 (m, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.43 - 3.71 (m, 6 H) 3.88 (s, 3 H) 4.51 (br. s., 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.79 (br. s., 2 H) 11.01 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 449.3 $[M-H]^-$, 451.3 $[M+H]^+$ RT 0.92.

Ejemplo 153

10-((aliloamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 153)

El compuesto del título (19.6 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol) para dar el producto sal HCl (46%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.8 Hz, 2 H) 2.65 - 2.78 (m, 2 H) 3.29 - 3.42 (m, 2 H) 3.70 (d, J=6.6 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.40 (br. s., 2 H) 5.45 (dd, J=10.4, 1.3 Hz, 1 H) 5.52 (dd, J=17.3, 1.3 Hz, 1 H) 6.00 (ddt, J=17.3, 10.4, 6.6 Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.52 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 392.3 $[M-H]^-$, 394.2 $[M+H]^+$, RT 0.54 min.

Ejemplo 154

4-hidroxi-10-((isobutilamino)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 154)

El compuesto del título (21.7 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol) para dar el producto sal HCl (49%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 2.00 - 2.14 (m, 3 H) 2.65 - 2.77 (m, 2 H) 2.81 - 2.90 (m, 2 H) 3.34 - 3.48 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 6.86 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.18 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 408.3 $[M-H]^-$, 410.3 $[M+H]^+$, RT 0.56 min.

Ejemplo 155

4-hidroxi-9-metil-10-((neopentilamino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 155)

El compuesto del título (20.4 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol) para dar el producto sal HCl (45%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (s, 9 H) 2.09 (quin, J=6.5 Hz, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 2.80 - 2.88 (m, 2 H) 3.32 - 3.44 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.46 (br. s., 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.00 (br. s., 2 H) 12.89 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 422.4 $[M-H]^-$, 424.4 $[M+H]^+$, RT 0.59 min.

Ejemplo 156

4-hidroxi-9-metil-10-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 156)

El compuesto del título (31.4 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol, 60%) como una sal de dihidrocloruro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.15 - 2.34 (m, 2 H) 2.64 - 2.74 (m, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 3.09 - 3.87 (m, 10 H) 3.90 (s, 3 H) 4.67 (br. s., 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.84 - 11.46 (m, 1 H) 11.50 - 12.01 (m, 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 449.3 $[M-H]^-$, 451.3 $[M+H]^+$, RT 0.53 min.

Ejemplo 157

4-hidroxi-9-metil-10-(((1-metilpiperidina-4-il)amino)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 157)

El compuesto del título (30.7 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol, 59%) como una sal de dihidrocloruro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 - 2.16 (m, 4 H) 2.34 - 2.45 (m, 2 H) 2.67 - 2.72 (m, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.91 - 3.07 (m, 2 H) 3.33 - 3.43 (m, 3 H, traslape de solvente) 3.53 (br. d, *J*=12.0 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.48 (br. s., 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.76 (br. s., 2 H) 10.53 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). LC-MS 449.3 $[M-H]^-$, 451.3 $[M+H]^+$, RT 0.46 min.

Ejemplo 158

4-hidroxi-10-((3-metoxipirrolidina-1-il)metil)-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 158)

El compuesto del título (27.3 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol) para dar el producto sal HCl (45%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91 - 2.24 (m, 4 H) 2.65 - 2.79 (m, 2 H) 3.21 - 3.33 (m, 4 H) 3.38 (s, 3 H) 3.47 - 3.75 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.07 - 4.25 (m, 1 H) 4.66 (br. s., 2 H) 6.91 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 10.52 - 11.14 (m, 1 H) 12.88 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 436.4 $[M-H]^-$, 438.3 $[M+H]^+$, RT 0.55 min.

Ejemplo 159

10-((3-acetamidopirrolidina-1-il)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 159)

El compuesto del título (30.8 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol) para dar el producto sal HCl (62%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.79 - 1.85 (m, 3 H) 1.85 - 2.28 (m, 4 H) 2.65 - 2.81 (m, 2 H) 2.97 - 3.79 (m, 6 H) 3.87 (s, 3 H) 4.21 - 4.42 (m, 1 H) 4.60 - 4.82 (m, 2 H) 6.85 - 6.94 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.20 - 8.41 (m, 1 H) 10.50 - 10.82 (m, 1 H) 12.87 (br. s., 1 H) 13.85 (s, 1 H). LC-MS 463.3 $[M-H]^-$, 465.3 $[M+H]^+$, RT 0.52 min.

Ejemplo 160

10-(((1-(dimetilamino)propan-2-il)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 160)

El compuesto del título (30.7 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol, 60%) como una sal de dihidrocloruro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 (d, J=4.4 Hz, 3 H) 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 2.66 - 2.76 (m, 2 H) 2.80 - 2.83 (m, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 3.30 - 3.43 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.93 - 4.05 (m, 1 H) 4.34 - 4.71 (m, 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.75 (br. s., 2 H) 10.64 (br. s., 1 H) 12.92 (br. s., 1 H) 13.83 (br. s., 1 H). LC-MS 437.3 $[M-H]^-$, 439.3 $[M+H]^+$, RT 0.57 min.

Ejemplo 161

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-((((tetrahidrofurano-2-il)metil)amino)metil)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 161)

El compuesto del título (21.7 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol) para dar el producto sal HCl (46%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 - 1.65 (m, 1 H) 1.77 - 1.94 (m, 2 H) 1.97 - 2.06 (m, 1 H) 2.09 (quin, J=6.6 Hz, 2 H) 2.63 - 2.76 (m, 2 H) 2.94 - 3.05 (m, 1 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.74 (dd, J=13.9, 6.3 Hz, 2 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.15 - 4.28 (m, 1 H) 4.32 - 4.56 (m, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 9.26 (br. s., 1 H) 9.38 (br. s., 1 H) 12.90 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 436.2 $[M-H]^-$, 438.1 $[M+H]^+$, RT 0.73 min.

Ejemplo 162

4-hidroxi-9-metil-10-((1-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)metil)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 162)

El compuesto del título (33.3 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol, 63%) como una sal de dihidrocloruro.

^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 2.14 - 2.24 (m, 3 H) 2.41 - 2.58 (m, 1 H) 2.70 - 2.84 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.17 - 3.81 (m, 8 H) 3.96 (s, 3 H) 4.17 - 4.81 (m, 4 H) 6.91 (br. s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H). LC-MS 461.4 $[M-H]^-$, 463.3 $[M+H]^+$, RT 0.58 min.

270

Ejemplo 163

10-(((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 163)

El compuesto del título (20.4 mg) fue preparado de acuerdo con el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 44 a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 22, paso 9, 50.0 mg, 0.10 mmol) para dar el producto sal HCl (43%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.09 (quin, J=6.9 Hz, 2 H) 2.64 - 2.76 (m, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.38 - 3.41 (m, 2 H, traslape de solvente) 3.85 (s, 3 H) 4.13 (br. s., 2 H) 4.41 (br. s., 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 9.43 (br. s., 2 H) 12.91 (br. s., 1 H) 13.84 (s, 1 H). LC-MS 437.3 $[M-H]^-$, 439.3 $[M+H]^+$, RT 0.54 min.

Ejemplo 164

10-(2-(etilamino)etil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico (Cpd 164)

Pasos 1-2: 6-cloro-2-formil-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución de 2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-6-cloro-1H-indol-5-carbonitrilo (Ejemplo 19, paso 4, 15.50 g, 46.28 mmol) en THF (120 mL) se añadió TBAF solución (1M THF, 60.0 mL, 60.0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 30 min hasta que el material inicial se consumió completamente. El THF fue removido y se añadió agua al residuo. El sólido fue recogido por filtración, se lava con H_2O y se secan por flujo de aire y se suspende en DCM (400 mL) y se tratan con MnO_2 (40 g, 460 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 h. MnO_2 fue filtrado y se lava con DCM (2x400 mL). El licor matriz se concentró y el residuo fue triturado con Et_2O para dar 6-cloro-2-formil-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (5.22 g, 53% total) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.04 (s, 3 H) 7.58 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.98 (s, 1 H). LC-MS RT 1.39 min.

Paso 3: 6-cloro-2-(2-metoxivinil)-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo

A una suspensión de (metoximetil)cloruro de trifenilfosfonio (12.3 g, 35.88 mmol) en THF (90 mL) a -78 °C se añadió una solución de LHMDS (1M THF, 36.0 mL, 36.0 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C por 10 min, entonces se añadió una solución de 6-cloro-2-formil-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (5.22 g, 23.92 mmol) en THF (170 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, con agitación por 1 h, a continuación, la reacción se inactivó con NH_4Cl. El producto fue extraído con EtOAc (3x100 mL) y los orgánicos combinados se lavan con NaCl (acuoso saturado, 100 mL) entonces se secan sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el residuo resultante fue

purificado por cromatografía en columna (EtOAc/10%DCM-hexanos, 0-50% gradiente), dando el producto (4.86 g, 82 %) como una mezcla de isómeros 1:1.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.73 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 5.55 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 5.97 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 6.64 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H). LC-MS 247.2/249.2 $[M+H]^+$, RT 1.57 min.

Paso 4-6: tert-butil (2-(6-cloro-5-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)etil)(etil)carbamato

A una solución de 6-cloro-2-(2-metoxivinil)-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (4.80 g, 19.46 mmol) en dioxano (200 mL) y H_2O (5 mL) se añadió una solución de HCl (conc., 2.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó de cerca por TLC. Después del consumo completo del material inicial la mezcla de reacción fue diluida con H_2O (300 mL) y el producto fue extraído con DCM (3x200 mL). Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y entonces se concentró. El residuo fue suspendido en DCE (150 mL) y $EtNH_2$ solución (2M THF, 20.4 mL, 40.8 mmol), AcOH (3.1 mL, 54.56 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (10.2 g, 48.13 mmol) se añadieron posteriormente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 50 mL). El producto fue extraído con DCM (3x200 mL). Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y entonces se concentró. El residuo fue suspendido en DCM (150 mL) y se tratan con Boc_2O (5.6 g, 25.66 mmol) y DMAP (~20 mg, cat.). Después de agitar a temperatura ambiente por 2 h, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 50 mL). El producto fue extraído con DCM (3x200 mL) y los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-50% gradiente), dando el producto *tert*-butil (2-(6-cloro-5-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)etil)(etil)carbamato (1.56 g, 22%, en 3 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 1.08 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.28 - 1.45 (m, 9 H) 3.09 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H) 3.26 (br. s., 2 H) 3.55 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 6.47 (s, 1 H) 7.69 (br. s., 1 H) 7.98 (s, 1 H). LC-MS 362.4/364.4 $[M+H]^+$, RT 1.45 min.

Paso 7: tert-butil (2-(6-cloro-5-formil-1-metil-1H-indol-2-il)etil)(etil)carbamato

A una solución de tert-butil (2-(6-cloro-5-ciano-1-metil-1H-indol-2-il)etil)(etil)carbamato (1.55 g, 4.28 mmol) en DCM (17 mL) a -78 °C se añadió DIBAL-H (1M en DCM, 5.1 mL, 5.1 mmol) por goteo por ~10 min. La reacción se agitó a -78 °C por 60 min, entonces se añadió otra porción de DIBAL-H (1M en DCM, 2.5 mL, 2.5 mmol). La mezcla de reacción fue dejada calentar lentamente a -40 °C y la reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de sal de Rochelle (acuoso saturado, 10 mL). La emulsión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente por ~2 h. La fase orgánica es separada y la capa acuosa fue extraída con DCM (50 mL). Los orgánicos combinados se agitaron vigorosamente con 1M HCl (50 mL) por 15 min,

entonces se lava con $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 50 mL) y NaCl (acuoso saturado, 50 mL). Después de secar sobre Na_2SO_4, el disolvente se eliminó y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-40% gradiente), dando el producto como un sólido incoloro (1.12 g, 72 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.10 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.43 (br. s., 9 H) 2.99 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H) 3.22 (br. s., 2 H) 3.48 (dd, *J*=8.4, 6.9 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 6.38 (d, *J*=0.6 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H).

Paso 8: tert-butil etil(2-(5-formil-1-metil-6-vinil-1H-indol-2-il)etil)carbamato

tert-butil (2-(6-cloro-5-formil-1-metil-1H-indol-2-il)etil)(etil)carbamato (1.12 g, 3.07 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (0.62 g, 4.63 mmol), $Pd(OAc)_2$ (21 mg, 0.09 mmol, 3 mol%), S-Phos ligando (76 mg, 0.18 mmol, 6 mol%) y K_2CO_3 (1.30 g, 9.41 mmol) se mezclaron conjuntamente en un frasco de fondo redondo de 50 ml. El frasco se colocó bajo vacío y se rellena con argón, entonces se añadieron dioxano (12 mL) y H_2O (2 mL). La mezcla fue calentada a 85-90 °C por 3 h, entonces se añadió otra porción de $Pd(OAc)_2$ (21 mg, 0.09 mmol, 3 mol%). Después de calentar por otras 3 h a 90 °C, se observó el consumo completo del material inicial. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se añadió agua (10 mL). El producto fue extraído con DCM (3x50 mL) y los orgánicos combinados se lavan con NaCl (acuoso saturado, 40 mL) entonces se secan sobre Na_2SO_4. Después de la concentración del solvente, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-40% gradiente), dando el producto como un sólido blanco (0.896 g, 82 %).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 1.08 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.28 - 1.50 (m, 9 H) 3.08 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.27 (br. s., 2 H) 3.56 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 5.31 (dd, *J*=11.0, 1.6 Hz, 1 H) 5.77 (dd, *J*=17.3, 1.6 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.85 (dd, *J*=17.3, 11.0 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 10.21 (s, 1 H). LC-MS 357.3 $[M+H]^+$, RT 1.82 min.

Paso 9-11: tert-butil etil(2-(1-metil-5-oxo-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-2-il)etil)carbamato

A una solución de tert-butil etil(2-(5-formil-1-metil-6-vinil-1H-indol-2-il)etil)carbamato (0.85 g, 2.38 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C se añadió 3-butenbromuro ilmagnesio (0.5M en THF, 6.0 mL, 3.0 mmol) por goteo por ~10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y lentamente se dejó calentar a 0 °C. Después de 2 h, la reacción se inactivó mediante adición de NH_4Cl (acuoso saturado, 8 mL). El producto fue extraído con EtOAc (4x15 mL) y los orgánicos combinados se lavan con NaCl (acuoso saturado, 100 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el residuo resultante fue disuelto en tolueno (48 mL, 0.05M) bajo argón. Un catalizador Grubbs de segunda generación(61 mg, 0.07 mmol, 3 mol%) se añadió y la mezcla fue calentada a 60 °C por 3 h hasta que el material inicial se consumió completamente como es indicado por LC/MS. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el tolueno fue removido

bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (12 mL) y añadido a tamices moleculares 4Å activados (0.60 g, 250 mg/mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces se añadieron NMO (0.41 g, 3.50 mmol) y TPAP (41 mg, 0.12 mmol, 5 mol%). La reacción se agitó a 0 °C por 10 min y lentamente se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez que LC/MS y TLC indicaron el consumo completo del material inicial, los tamices moleculares son filtrados y se lavan con DCM. El licor matriz se concentró y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 0-30% gradiente). El producto fue obtenido como un sólido incoloro (0.55 g, 60%).

^{1}H NMR (500 MHz, Acetona) δ ppm 1.07 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.32 - 1.48 (m, 9 H) 2.42 - 2.49 (m, 2 H) 2.85 - 2.89 (m, 2 H) 3.05 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.25 (br. s., 2 H) 3.53 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 6.05 (dt, *J*=11.3, 5.4 Hz, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 6.64 (d, *J*=11.3 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H).

Paso 12-13: metil 10-(2-((tert-butoxicarbonilo)(etil)amino)etil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato

A una solución de tert-butil etil(2-(1-metil-5-oxo-1,5,6,7-tetrahidrociclohepta[f]indol-2-il)etil)carbamato (0.55 g, 1.43 mmol) en DCM (6.0 mL) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0.23 mL, 1.53 mmol) y NEt_3 (0.60 mL, 4.30 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C, entonces una solución de $TiCl_4$ (1M DCM, 1.0 mL, 1.0 mmol) se añadió por goteo por medio de una bomba de jeringa por 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL) y a continuación, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 5 mL). Después de una agitación vigorosa la fase orgánica se separó usando un separador de fases de PTFE y fue secada sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el residuo resultante fue mezclado con Ph_2O (3 mL). Con agitación, la mezcla se colocó en un bloque de calor precalentado a 230 °C y se calentó por 10 min después de que el burbujeo inicial de MeOH fue observado (ocurre a ~160 °C temperatura interna de reacción). La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, luego se purificó directamente en una columna de gel de sílice (hexanos seguido por EtOAc/hexanos 10-70% gradiente) para dar el producto como una espuma de color amarillo (0.382 g, 40% total)

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (t, *J*=6.6 Hz, 3 H) 1.45 (br. s., 9 H) 2.08 (ddd, *J*=14.5, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.00 (br. s., 2 H) 3.24 (br. s., 2 H) 3.39 (s, 3 H) 3.43 - 3.54 (m, 3 H) 3.73 (br. s, 6 H) 3.98 (s, 3 H) 4.91 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.22 (br. s., 1 H) 6.20 (br. s., 2 H) 6.24 - 6.37 (m, 2 H) 6.57 - 6.74 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H)
LC-MS 658.8 $[M+H]^+$, RT 1.58 min.

Paso 14: 10-(2-((tert-butoxicarbonilo)(etil)amino)etil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una solución de metil 10-(2-((tert-butoxicarbonilo)(etil)amino)etil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-

f]indol-3-carboxilato (0.175 g, 0.27 mmol) en EtOAc (1.5 mL) se añadió LiI (0.11 g, 0.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C por 1 h hasta que se observó el consumo completo del material inicial. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, y entonces fue acidificada con HCl acuoso (1M, 0.5 mL). El producto fue extraído con EtOAc (3x10 mL). La fase orgánica se lava con $Na_2S_2O_3$ (10% ac, 5 mL), NaCl (acuoso saturado, 10 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el producto resultante fue obtenido como un sólido (0.165 g, 96%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (t, *J*=5.7 Hz, 3 H) 1.33 - 1.52 (m, 9 H) 2.11 (ddd, *J*=14.2, 6.0, 2.2 Hz, 1 H) 3.03 (br. s., 2 H) 3.15 - 3.34 (m, 2 H) 3.43 (s, 3 H) 3.46 - 3.57 (m, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.78 (br. s., 3 H) 5.00 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.24 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 6.16 - 6.36 (m, 4 H) 6.50 - 6.61 (m, 1 H) 6.66 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 13.95 (s, 1 H) 16.00 (br. s., 1 H). LC-MS 642.8 $[M-H]^-$, 644.7 $[M+H]^+$, RT 1.63 min.

Paso 15: **10-(2-(etilamino)etil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico**

A una solución de 10-(2-((tert-butoxicarbonilo)(etil)amino)etil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (55 mg, 0.09 mmol) en DCM (1.0 mL) se añadió i-Pr_3SiH (0.50 mL) seguido por TFA (0.50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial (~8 h), el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La adición de un solución HCl (2M Et_2O, 1.0 mL) al residuo oleoso resultó en la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O, el sólido se filtró y se lava con Et_2O adicional. El producto sal HCl fue obtenido como un sólido incoloro (29.3 mg, 92%) por LC/MS y se purificó adicionalmente por preparativo HPLC, proporcionando el compuesto del título como una sal TFA.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) 2.51 - 2.52 (m, 1 H) 3.03 - 3.10 (m, 2 H) 3.17 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H) 3.31 (br. s., 2 H) 3.41 - 3.62 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 6.27 (dt, *J*=9.9, 7.0 Hz, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 6.85 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.56 (br. s., 2 H) 12.72 (br. s., 1 H) 13.93 (br. s., 1 H). LC-MS 392.3 $[M-H]^-$, 394.4 $[M+H]^+$, RT 0.84 min.

Ejemplo 165

10-(2-(etilamino)etil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico (Cpd 165)

Paso 1: **metil 10-(2-((tert-butoxicarbonilo)(etil)amino)etil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato**

Una solución de metil 10-(2-((tert-butoxicarbonilo)(etil)amino)etil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (Ejemplo 164, paso 12-13, 0.175 g, 0.27 mmol) en EtOAc (2.0 mL) fue hidrogenada bajo H_2 (1 atm) sobre Pd/C (10%, 20 mg) hasta que fue observada la

conversión completa (~5-6 h). El catalizador fue filtrado y el filtrado se lava con EtOAc. El licor matriz se concentró dando el producto (0.155 g, 89%) como un sólido amarillento.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.32 - 1.56 (m, 11 H) 1.84 - 1.95 (m, 1 H) 1.96 - 2.05 (m, 1 H) 2.32 - 2.48 (m, 1 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 2 H) 3.25 (br. s., 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.46 (dd, *J*=8.7, 6.1 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 5.19 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H) 5.24 - 5.30 (m, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 6.24 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.34 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H) 6.81 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H). LC-MS 660.8 $[M+H]^+$, RT 1.61 min.

Paso 2: 10-(2-((tert-butoxicarbonilo)(etil)amino)etil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

A una solución de metil 10-(2-((tert-butoxicarbonilo)(etil)amino)etil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-carboxilato (0.155 g, 0.24 mmol) en EtOAc (1.5 mL) se añadió LiI (0.100 g, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó y calentó a 60 °C por 1 h hasta que se observó el consumo completo del material inicial. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y acidificada con HCl acuoso (1M, 0.5 mL). El producto fue extraído con EtOAc (3x10 mL). La fase orgánica se lava con $Na_2S_2O_3$ (10% ac, 5 mL), NaCl (acuoso saturado, 10 mL) y secada sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó y el producto resultante fue obtenido como un sólido (0.150 g, 98%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.43 (br. s., 9 H) 1.51 - 1.59 (m, 2 H) 1.86 - 2.09 (m, 2 H) 2.24 - 2.40 (m, 1 H) 2.61 (dd, *J*=13.4, 6.1 Hz, 1 H) 2.92 - 3.05 (m, 2 H) 3.25 (br. s., 2 H) 3.44 (s, 3 H) 3.48 (dd, *J*=8.5, 6.3 Hz, 2 H) 3.75 (br. s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 5.23 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 5.36 (d, *J*=15.1 Hz, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 6.29 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.32 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 13.89 (br. s., 1 H) 16.04 (br. s., 1 H). LC-MS 644.5 $[M-H]^-$, 646.6 $[M+H]^+$, RT 1.74 min.

Paso 3: 10-(2-(etilamino)etil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico

A una solución de 10-(2-((tert-butoxicarbonilo)(etil)amino)etil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (55 mg, 0.085 mmol) en DCM (1.0 mL) se añadió i-Pr_3SiH (0.50 mL) seguido por TFA (0.50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por LC/MS. Después del consumo completo del material inicial (~8 h), el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Adición de Solución HCl (2M Et_2O, 1.0 mL) al residuo oleoso resulta en la formación de precipitado. La mezcla se diluyó con Et_2O y el sólido resultante se filtró y se lava con Et_2O. El producto sal HCl fue obtenido como un sólido incoloro (35.5 mg, 90%). La purificación adicional por preparativo HPLC proporcionó el producto 10-(2-(etilamino)etil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico (12.1 mg, 29%) como una sal TFA.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 2.02 - 2.16 (m, 2 H) 2.51 - 2.53 (m, 2 H) 2.68 (br. s., 2 H) 3.05 (br. s., 2 H) 3.13 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 3.29 (br. s., 2 H) 3.75 (s, 3 H) 6.46 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 8.51 (br. s., 2 H) 12.86 (br. s., 1 H) 13.85 (br. s., 1 H). LC-MS 394.3 $[M-H]^-$, 396.3 $[M+H]^+$, RT 0.88 min.

Ejemplo 166

4-hidroxi-9-(((cis)-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-il)-(cis)-amino)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 166)

El compuesto del título se preparó a partir de metil 9-cloro-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]oxepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 76, paso 5) y (cis,cis)-tert-butil 4-aminohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 76 (pasos 6-7) y subsiguiente intercambio de sal HCl con HCl/Et_2O.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 – 1.57 (m, 2 H) 1.96 – 2.11 (m, 2 H) 2.60 – 2.68 (m, 3 H) 2.83 – 2.95 (m, 2 H) 3.02 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.77 (m, 1 H) 4.43 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 6.35 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 6.51 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 9.16 (br. s., 2 H) 12.70 (s, 1 H) 13.79 (s, 1 H) 16.17 (br. s., 1 H). LC-MS 396.0 $[M-H]^-$, 398.1 $[M+H]^+$, RT 0.86 min.

Ejemplo 167

4-hidroxi-9-metil-10-(((1-metilciclopropil)amino)metil)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 167)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.70 - 0.77 (m, 2 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.53 (s, 3 H) 2.59 - 2.66 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.42 - 4.48 (m, 2 H) 4.49 - 4.55 (m, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.51 (br. s, 1 H) 13.04 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 408.5 $[M-H]^-$, RT 0.51 min.

Ejemplo 168

10-((sec-butilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 168)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.35 (d, J=6.62 Hz, 3 H) 1.54 - 1.64 (m, 1 H) 1.89 - 2.01 (m, 1 H) 2.62 (t, J=6.30 Hz, 2 H) 3.16 - 3.30 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.36 - 4.51 (m, 4 H) 6.87 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.27 (br. s, 1 H) 9.38 (br. s, 2 H) 13.05 (br. s, 1 H) 13.88 (br. s, 1 H). LC-MS: 410.2 $[M-H]^-$, RT 0.94 min.

Ejemplo 169

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-((propilamino)metil)-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 169)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.64 - 1.76 (m, 2 H) 2.60 - 2.66 (m, 2 H) 2.93 - 3.02 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.40 - 4.48 (m, 4 H) 6.84 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.10 (br. s, 1 H) 13.03 (br. s, 1 H) 13.88 (br. s, 1 H). LC-MS: 396.3 $[M-H]^-$, RT 0.54 min.

Ejemplo 170

10-(((2,4-dimetoxibencil)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 170)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 - 2.66 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.10 - 4.17 (m, 2 H) 4.38 - 4.50 (m, 4 H) 6.57 - 6.62 (m, 1 H) 6.63 - 6.67 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 9.24 (br. s, 1 H) 13.03 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 506.5 $[M+H]^+$, RT 0.56 min.

Ejemplo 171

10-((ciclopropilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 171)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75 - 0.84 (m, 2 H) 0.90 - 1.00 (m, 3 H) 2.60 - 2.68 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.41 - 4.48 (m, 2 H) 4.49 - 4.56 (m, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.50 - 9.61 (m, 1 H) 12.96 - 13.11 (m, 1 H) 13.79 - 13.93 (m, 1 H). LC-MS: 394.4 $[M-H]^-$, RT 0.50 min.

Ejemplo 172

10-((ciclobutilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 172)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 - 1.89 (m, 2 H) 2.16 - 2.30 (m, 4 H) 2.60 - 2.67 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 4 H) 4.28 - 4.36 (m, 2 H) 4.41 - 4.50 (m, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.45 (br. s, 1 H) 13.04 (br. s, 1 H) 13.86 (br. s, 1 H). LC-MS: 408.4 $[M-H]^-$, RT 0.51 min.

Ejemplo 173

10-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 173)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.61 - 2.66 (m, 2 H) 2.81 (s, 6 H) 3.86 (s, 3 H) 4.40 - 4.51 (m, 2 H) 4.51 - 4.63 (m, 2 H) 6.80 - 7.02 (m, 1 H) 7.43 - 7.52 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 10.30 - 10.59 (m, 1 H) 12.85 - 13.21 (m, 1 H) 13.68 - 14.11 (m, 1 H). LC-MS: 382.2 $[M-H]^-$, RT 0.92 min.

Ejemplo 174

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-(pirrolidina-1-ilmetil)-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 174)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 - 2.14 (m, 4 H) 2.60 - 2.69 (m, 4 H) 3.87 (s, 3 H) 4.37 - 4.55 (m, 4 H) 4.58 - 4.73 (m, 2 H) 6.90 - 6.95 (s, 1 H) 7.42 - 7.49 (s, 1 H) 7.83 - 7.91 (s, 1 H) 10.50 - 10.73 (bs, 1 H) 12.92 - 13.16 (bs, 1 H) 13.81 - 13.99 (bs, 1 H). LC-MS: 408.2 $[M-H]^-$, RT 0.95 min.

Ejemplo 175

10-((tert-butilamino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 175)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 2.60 - 2.67 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.37 - 4.50 (m, 4 H) 6.80 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.95 (br. s, 1 H) 13.06 (br. s, 1 H) 13.88 (br. s, 1 H). LC-MS: 410.2 $[M-H]^-$, RT 0.96 min.

Ejemplo 176

4-hidroxi-9-metil-10-((4-metilpiperazina-1-il)metil)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 176)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido

carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.60 - 2.66 (m, 2 H) 2.74 - 2.81 (m, 4 H) 3.02 - 3.30 (m, 4 H) 3.79 - 3.87 (m, 6 H) 4.41 - 4.48 (m, 4 H) 6.69 (s, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 12.95 - 13.06 (m, 1 H) 13.81 - 13.94 (m, 1 H). LC-MS: 439.3 $[M+H]^+$, RT 0.98 min.

Ejemplo 177

4-hidroxi-10-(((2-hidroxietil)amino)metil)-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 177)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.61 - 2.67 (m, 2 H) 3.07 - 3.15 (m, 2 H) 3.71 - 3.75 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.42 - 4.49 (m, 4 H) 6.85 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.16 (br. s, 1 H) 9.55 (br. s, 1 H) 13.02 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 400.2 $[M+H]^+$, RT 0.50 min.

Ejemplo 178

4-hidroxi-10-(((1-hidroxipropan-2-il)amino)metil)-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 178)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (d, J=6.94 Hz, 3 H) 2.63 (s, 2 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.71 - 3.78 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.39 - 4.51 (m, 4 H) 6.86 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.05 (br. s, 1 H) 9.23 (br. s, 1 H) 13.03 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 414.2 $[M+H]^+$, RT 0.50 min.

Ejemplo 179

4-hidroxi-9-metil-2-oxo-10-(((2-(pirrolidina-1-il)etil)amino)metil)-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 179)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.86 - 1.96 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 2 H) 2.55 - 2.60 (m, 2 H) 2.96 - 3.13 (m, 4 H) 3.54 - 3.70 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.42 - 4.49 (m, 2 H) 4.50 - 4.57 (m, 2 H) 6.88 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 10.89 (br. s, 1 H) 13.05 (br. s, 1 H) 13.87 (br. s, 1 H). LC-MS: 453.2 $[M+H]^+$, RT 0.48 min.

Ejemplo 180

10-(((2-aminoetil)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 180)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.62 (t, J=5.99 Hz, 2 H) 3.21 - 3.33 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.44 (t, J=5.99 Hz, 2 H) 4.50 (br. s., 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.33 (br. s., 3 H) 9.93 (br. s., 2 H) 13.03 (br. s., 1 H) 13.86 (br. s., 1 H). LC-MS 397.3 $[M-H]^-$, 399.3 $[M+H]^+$, RT 0.41 min.

Ejemplo 181

4-hidroxi-9-metil-10-(((2-(metilamino)etil)amino)metil)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 181)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.61 (s, 3 H) 2.62 (t, J=6.31 Hz, 2 H) 3.35 - 3.45 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 4.44 (t, J=6.31 Hz, 2 H) 4.50 (br. s., 2 H) 6.89 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.35 (br. s., 2 H) 9.96 (br. s., 2 H) 13.04 (br. s., 1 H) 13.86 (br. s., 1 H). LC-MS 411.3 $[M-H]^-$, 413.3 $[M+H]^+$, RT 0.41 min.

Ejemplo 182

10-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-dihidrocloruro de ácido carboxílico(Cpd 182)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.62 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 2.85 (s, 6 H) 3.37 - 3.55 (m, 4 H) 3.85 (s, 3 H) 4.45 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 4.49 (br. s., 2 H) 6.87 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 9.75 (br. s., 2 H) 10.68 (br. s., 1 H) 13.02 (br. s., 1 H) 13.87 (br. s., 1 H). LC-MS 425.2 $[M-H]^-$, 427.3 $[M+H]^+$, RT 0.42 min.

Ejemplo 183

4-hidroxi-10-(((2-metoxietil)amino)metil)-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 183)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.62 (t, *J*=6.31 Hz, 2 H) 3.13 - 3.24 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.60 - 3.72 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.43 (br. s., 2 H) 4.44 (t, *J*=6.31 Hz, 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.39 (br. s., 2 H) 13.03 (br. s., 1 H) 13.87 (br. s., 1 H). LC-MS 412.3 $[M-H]^-$, 414.3 $[M+H]^+$, RT 0.49 min. (método de 1 min).

Ejemplo 184

4-hidroxi-10-(((1-metoxipropan-2-il)amino)metil)-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico (Cpd 184)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)-10-formil-4-hidroxi-9-metil-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico (Ejemplo 88, paso 16) de acuerdo con el procedimiento de dos etapas descrito para el Ejemplo 88 (pasos 17-18).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (d, *J*=6.62 Hz, 3 H) 2.58 - 2.67 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 3.62 - 3.69 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.44 (br. s., 2 H) 4.44 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 9.11 (br. s., 1 H) 9.25 (br. s., 1 H) 13.03 (br. s., 1 H) 13.86 (br. s., 1 H). LC-MS 426.3 $[M-H]^-$, 428.3 $[M+H]^+$, RT 0.51 min.

Ejemplo 185

9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]tiepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico) (Cpd 185)

Paso 1: etil 4-((3-bromofenil)tio)butanoato

A una solución de 3-bromotiofenol (50 g, 265 mmol) en DMF seco (500 mL), a 0 °C se añadió 60% NaH en aceite mineral (12.7 g, 318 mmol). La mezcla se agitó por 10 min, entonces se añadió etil 4-bromobutanoato (45.5 mL, 318 mmol). El baño de enfriamiento fue removido y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluye con agua (1.5 L) y fue extraída con etil éter (3 x 300 mL). Los extractos se combinaron y se lavan con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL) y se secan sobre anhidro Na_2SO_4. El disolvente se eliminó en vacío para dar etil 4-((3-bromofenil)tio)butanoato como un aceite de color marrón claro, utilizado directamente en el siguiente paso.

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 7.46 (1 H, t, *J*=1.89 Hz), 7.29 - 7.33 (1 H, m), 7.24 - 7.27 (1 H, m), 7.13 - 7.17 (1 H, m), 4.15 (1 H, q, *J*=7.25 Hz), 2.98 (2 H, t, *J*=7.25 Hz), 2.47 (2 H, t, *J*=7.25 Hz), 1.97 (2 H, quin, *J*=7.17 Hz), 1.27 (3 H, tt, *J*=6.94, 1.00 Hz).

Paso 2: 8-bromo-3,4-dihidrobenzo[b]thiepin-5(2H)-ona

A PPA agitado, precalentado a 120 °C (600 g) se añadió el intermedio obtenido en Paso 1. La mezcla se mezcló a 120 °C por 2 h y a continuación, se vertió sobre hielo (1000 mL) y se agitó por 0.5 h. La fase orgánica fue extraída con DCM (3 x 300 mL) y los extractos de DCM se combinaron, entonces se lavan con agua (2 x 200 mL) y acuoso saturado $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 mL) y secados sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó en un rotovap y el residuo fue cromatografiado (gel de sílice, etil acetato en hexanos, 0-30% gradiente) para dar un intermedio benzotiepinono como un aceite de color marrón claro (39.9 g, 59%, 2 pasos).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 7.71 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 7.66 (1 H, d, *J*=1.89 Hz), 7.38 (1 H, dd, *J*=8.51, 1.89 Hz), 3.04 (1 H, t, *J*=13.20 Hz), 2.99 (2 H, t, *J*=6.78 Hz), 2.28 (2 H, quin, *J*=6.78 Hz).

Paso 3: metil 9-bromo-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]tiepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato

A una solución de benzotiepinono obtenida en Paso 2 (16.1 g, 62.6 mmol) en DCM (120 mL), 2,4-dimetoxibencilamina (11.5 g, 68.9 mmol) se añadió trietilamina (19.0 g, 187.8 mmol), a 0 °C, una solución de $TiCl_4$ (37.6 mL, 1.0 M en DCM). La mezcla se agitó 10 min. a 0 °C y durante la noche a temperatura ambiente, y se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La mezcla se agitó durante un adicional de 0.5 h, entonces fue filtrada usando un cartucho de separación de fases. La capa orgánica se evaporó hasta la sequedad en un rotavapor. 2,4-dimetoxibencilamina (23.8 g, 125.2 mmol) y difenil éter (100 mL) se añadieron al residuo, que se calentó a 230 °C con agitación por 10 min. y después se enfrió en atmósfera de nitrógeno. Cromatografía de columna de la mezcla de reacción (gel de sílice, etil acetato en hexanos 0-100 %) proporciona un intermedio como un sólido de color marrón (22.2 g, 67%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 7.72 (1 H, d, *J*=1.89 Hz), 7.44 - 7.47 (1 H, m), 7.04 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 6.82 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 6.34 (1 H, dd, *J*=8.35, 2.36 Hz), 6.26 (1 H, d, *J*=2.21 Hz), 5.22 (1 H, d, *J*=15.76 Hz), 4.93 (1 H, d, *J*=16.08 Hz), 4.02 (3 H, s), 3.76 (3 H, s), 3.57 (3 H, s), 3.37 - 3.42 (1 H, m), 3.30 - 3.36 (1 H, m), 3.01 (1 H, ddd, *J*=13.56, 11.51, 5.20 Hz), 1.70 (2 H, td, *J*=14.03, 5.67 Hz). LC-MS 530.1 y 533.1 $[M-H]^-$, RT 1.49 min.

Paso 4: 9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]tiepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico

Un frasco secado al horno se cargó con el intermedio obtenido anteriormente (319 mg, 0.6 mmol), 2-(2`-di-*tert*-butilfosfina)bifenilpaladio(II) acetato (3 mg, 0.006 mmol), y *t*-BuONa (173 mg, 0.18 mmol). El frasco fue evacuado luego rellenado con argón, seguido por la adición de tolueno (3.0 mL) y N,N-dimetil amina (1.2 mL, 2.0 M en THF). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 1M HCl y fue extraída con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El residuo se disolvió en DCM y triturado con Et_2O. El sólido se filtró para dar a un producto semipuro que fue disuelto en TFA (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hr, entonces se añadió MeOH (3 mL) y el precipitado resultante fue filtrado para dar el compuesto del título, 9-(dimetilamino)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]tiepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.18 (1 H, br. s), 13.79 (1 H, br. s), 12.78 (1 H, br. s), 7.42 (1 H, d, *J*=8.83 Hz), 6.96 (1 H, d, *J*=2.84 Hz), 6.84 (1 H, dd, *J*=8.83, 2.84 Hz), 3.34 (4 H, br. s), 3.01 (6 H, s). LC-MS: 333.2 $[M+H]^+$, RT 1.25 min.

Ejemplo 186

4-hidroxi-2-oxo-9-(pirrolidina-1-il)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]tiepino[4,5-b]piridina-3-ácido carboxílico (Cpd 186)

El compuesto del título fue preparado a partir de metil 9-bromo-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[2,3]tiepino[4,5-b]piridina-3-carboxilato (Ejemplo 185, paso 3) y pirrolidina por el procedimiento de dos pasos descrito para el Ejemplo 185, paso 4.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.18 (1 H, br. s), 13.77 (1 H, s), 12.77 (1 H, br. s), 7.40 (1 H, d, *J*=8.51 Hz), 6.81 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 6.66 (1 H, dd, *J*=8.51, 2.52 Hz), 3.36 (4 H, br. s.), 3.31 (4 H, m), 1.97 (4 H, m). LC-MS: 359.2 $[M+H]^+$, RT 1.35 min.

Ejemplos Biológicos

Los siguientes ejemplos biológicos demuestran la utilidad de los compuestos de la presente descripción para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Ejemplo 1

La actividad antibacteriana de un método de dilución en microcaldo puede ser presentada como la concentración inhibitoria mínima (MIC en µg/mL). El valor de MIC es la concentración más baja de fármaco que impide el crecimiento macroscópicamente visible en las condiciones de prueba.

En las siguientes tablas , un valor de MIC entre > 12,5 µg/ml y ≤ 150 µg / ml está indicado por una estrella (*) , un valor de MIC entre > 3,5 µg /ml y ≤ 12,5 µg /ml es indicado por dos estrellas (**) , un valor de MIC entre > 1,0 µg /ml y ≤ 3,5 µg / ml se indica mediante tres estrellas (***) y un valor de MIC de ≤ 1,0 µg /ml está indicado por cuatro estrellas (****). El término ND indica que el valor de la MIC no se determinó.

La actividad antibacteriana de los compuestos de ensayo contra bacteria BAS849 gram-negativa súper sensible *Escherichia coli (E. coli)*, la cepa de control gram-negativa de *E. coli* 25922 y el bacteria gram-positiva *Staphylococcus aureus (S. aureus)* 29.213 se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Cpd	BAS849	25922	29213	Cpd	BAS849	25922	29213
1	**	*	*	94	****	***	*
2	****	*	*	95	**	**	*
3	****	**	**	96	**	*	*
4	****	*	*	97	***	**	*

Cpd	BAS849	25922	29213
5	****	*	**
6	****	**	*
7	****	*	**
8	***	**	*
9	****	****	**
10	**	*	***
11	****	***	**
12	***	*	*
13	****	***	**
14	*	*	*
15	*	*	*
16	****	***	***
17	****	***	***
18	****	**	***
19	*	*	*
20	***	**	*
21	***	**	*
22	****	****	**
23	****	****	**
24	****	****	**
25	****	****	**
26	****	****	**
27	****	****	***
28	****	***	**
29	****	***	*
30	****	**	**
31	***	**	*
32	****	***	***

Cpd	BAS849	25922	29213
98	*	*	*
99	***	*	*
100	***	*	*
101	***	**	*
102	***	**	*
103	***	*	*
104	***	**	*
105	***	**	*
106	***	*	*
107	****	*	**
108	****	*	**
109	**	*	*
110	**	*	*
111	***	*	*
112	***	**	*
113	**	*	*
114	***	**	*
115	**	*	*
116	**	*	*
117	**	*	*
118	*	*	*
119	**	*	*
120	***	*	*
121	**	*	*
122	*	*	*
123	****	**	*
124	****	**	*
125	****	**	*

Cpd	BAS849	25922	29213	Cpd	BAS849	25922	29213
33	****	****	**	126	****	*	***
34	****	***	***	127	****	****	**
35	****	***	**	128	***	*	**
36	****	***	**	129	***	*	**
37	****	***	**	130	****	**	*
38	****	***	**	131	****	*	**
39	****	**	**	132	**	*	**
40	****	***	**	133	****	**	*
41	****	**	***	134	****	*	**
42	****	**	**	135	****	*	**
43	****	***	**	136	****	****	**
44	****	****	**	137	****	****	**
45	****	***	***	138	****	***	***
46	****	***	**	139	****	*	***
47	****	**	**	140	****	*	***
48	****	****	**	141	***	*	**
49	***	**	*	142	****	**	*
50	****	****	**	143	**	*	*
51	****	***	**	144	**	*	*
52	****	**	**	145	****	*	*
53	****	***	*	146	****	****	**
54	****	****	*	147	****	**	*
55	****	***	*	148	****	****	*
56	****	***	*	149	****	**	**
57	****	****	*	150	****	***	**
58	****	****	**	151	**	***	*
59	****	****	**	152	****	**	*
60	**	*	*	153	****	****	**

Cpd	BAS849	25922	29213	Cpd	BAS849	25922	29213
61	**	**	*	154	****	****	**
62	***	**	*	155	****	***	**
63	***	**	*	156	****	**	*
64	***	**	*	157	****	***	*
65	***	**	**	158	****	***	**
66	***	*	**	159	****	**	*
67	****	***	*	160	****	**	*
68	****	****	**	161	****	***	*
69	****	****	*	162	****	**	*
70	**	**	**	163	****	**	*
71	*	*	*	164	****	***	*
72	**	*	**	165	****	***	*
73	*	*	*	166	*	*	*
74	***	*	*	167	****	****	***
75	*	*	*	168	****	****	**
76	****	*	*	169	****	****	**
77	****	*	**	170	****	***	***
78	***	*	*	171	****	****	**
79	*	*	*	172	****	****	**
80	****	***	*	173	****	****	*
81	****	*	*	174	****	***	*
82	**	*	*	175	****	****	**
83	****	*	**	176	****	**	*
84	***	*	*	177	****	*	*
85	*	*	*	178	****	*	*
86	****	**	*	179	*	*	*
87	****	**	*	180	**	*	*
88	****	***	*	181	*	*	*

Cpd	BAS849	25922	29213	Cpd	BAS849	25922	29213
89	****	****	*	182	***	*	*
90	****	****	*	183	****	***	*
91	****	****	*	184	****	**	*
92	***	**	*	185	****	*	*
93	**	*	*	186	****	*	**

Ejemplo 2

La actividad antibacteriana de los compuestos de prueba contra la bacteria de *E. coli* resistentes a quinolona LZ3111 se muestra en la Tabla 2. *E. coli* cepa E. LZ3111 se manipula genéticamente y posee mutaciones dobles, tanto en la girasa A y regiones par C de las subunidades de la topoisomerasa. Las mutaciones en estas regiones son conocidas por conferir una resistencia de alto nivel a la clase de antibióticos de quinolona.

Tabla 2

Cpd	LZ3111	Cpd	LZ3111	Cpd	LZ3111
2	*	63	***	127	*
3	**	64	***	128	*
4	*	65	**	129	*
5	*	66	***	130	*
6	***	67	**	131	*
7	*	68	****	132	*
8	***	69	****	133	*
9	***	70	***	134	*
10	*	71	*	135	*
11	***	75	*	136	****
12	*	76	**	137	***
13	*	77	**	138	***
14	*	78	***	139	*
15	**	79	*	140	*
16	****	80	***	141	*

Cpd	LZ3111	Cpd	LZ3111	Cpd	LZ3111
17	***	81	*	142	****
18	***	82	*	143	**
19	*	83	*	144	*
20	**	84	*	145	***
21	**	85	*	146	****
22	****	86	*	147	***
23	****	87	***	148	****
24	****	88	****	149	****
25	****	89	****	150	****
26	****	90	****	151	****
27	***	91	****	152	****
28	***	92	*	153	****
29	****	93	*	154	****
30	***	94	*	155	**
31	***	95	***	156	***
32	****	96	**	157	**
33	****	97	**	158	***
34	***	98	**	159	*
35	****	99	**	160	****
36	****	100	**	161	***
37	****	101	**	162	***
38	****	102	**	163	**
39	**	103	*	164	****
40	****	104	*	165	****
41	***	105	*	166	*
42	***	106	*	167	****
43	****	107	*	168	****
44	****	108	*	169	****

Cpd	LZ3111	Cpd	LZ3111	Cpd	LZ3111
45	***	109	*	170	****
46	***	110	*	171	****
47	***	111	*	172	****
48	****	112	*	173	****
49	***	113	**	174	****
50	****	114	*	175	****
51	***	115	*	176	***
52	***	116	*	177	**
53	*	117	*	178	**
54	*	118	*	179	**
55	*	119	*	180	*
56	*	120	**	181	*
57	*	121	*	182	**
58	***	122	*	183	****
59	***	123	*	184	****
60	**	124	*	185	**
61	**	125	**	186	*
62	****	126	*		

Ejemplo 3

La actividad antibacteriana de los compuestos de prueba contra *E. coli* de aislados clínicos resistentes a múltiples fármacos se proporcionan en la Tabla 3 y la Tabla 4. La actividad de la cepa de *E. coli* ELZ4251 se proporciona en la Tabla 3 y la cepa de *E. coli* ELZ4000 se proporciona en la Tabla 4.

Tabla 3

Cpd	ELZ4251	Cpd	ELZ4251
3	***	50	***
6	***	51	***
8	**	52	*
9	**	62	**

290

Cpd	ELZ4251	Cpd	ELZ4251
11	**	63	**
13	*	64	*
15	*	65	*
18	**	66	***
19	*	68	***
20	*	69	***
21	*	78	***
22	***	80	*
23	****	88	*
24	***	89	**
25	***	90	****
26	***	91	***
27	***	92	*
28	**	99	*
29	*	100	*
30	*	101	*
31	**	102	*
32	****	103	*
33	****	104	*
34	**	105	*
35	***	106	*
36	****	136	***
37	***	137	**
38	***	138	*
39	*	139	*
40	***	140	*
41	**	141	*
42	**	164	**

Cpd	ELZ4251	Cpd	ELZ4251
43	***	165	**
44	****	167	****
45	***	168	***
46	***	169	***
47	**	170	*
48	***	171	****
49	*	172	***

Tabla 4

Cpd	ELZ4000	Cpd	ELZ4000
3	**	26	***
13	**	27	***
15	*	78	**
22	***	80	*
23	***	88	**
24	***	89	**
25	***	91	***

Ejemplo 4

La actividad antibacteriana de los compuestos de prueba contra las bacteri\s *Acinetobacter baumannii (A. baumannii)*BAA747 y *Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae)* 35657 y el *A. baumannii* resistente MXX2240 y *K. pneumoniae* MXX1232 bacterias Gram-negativas se muestran en la Tabla 5. Las cepas MMX son aislados clínicos resistentes a múltiples fármacos.

Tabla 5

Cpd	BAA747	MMX2240	35657	MMX1232
3	**	***	ND	*
6	**	***	**	*
8	*	**	***	*
9	ND	**	ND	*

Cpd	BAA747	MMX2240	35657	MMX1232
10	ND	*	ND	*
11	ND	*	ND	*
13	*	*	***	*
14	*	*	*	*
15	*	*	*	*
16	***	***	***	*
17	***	***	***	*
18	**	***	*	*
22	***	***	****	**
23	****	***	****	*
24	****	***	***	*
25	****	***	****	*
26	****	****	****	**
27	****	****	****	*
28	***	**	***	*
29	*	*	***	*
30	**	*	***	*
31	*	*	***	*
32	****	****	****	**
33	***	****	***	*
34	***	****	***	*
35	***	***	****	**
36	***	****	***	*
37	***	****	****	*
38	***	***	****	*
39	**	*	**	*
40	***	****	****	*

Cpd	BAA747	MMX2240	35657	MMX1232
41	**	***	**	*
42	**	**	***	*
43	***	***	***	*
44	***	****	****	*
45	***	***	***	*
46	**	**	***	*
47	**	*	***	*
48	***	***	****	*
49	*	*	***	*
50	****	***	****	*
51	***	***	****	*
52	**	**	***	*
58	****	***	****	*
59	****	**	***	*
60	*	*	*	*
61	**	*	*	*
62	**	***	***	*
63	**	**	***	*
64	**	***	**	*
65	***	**	**	*
66	**	**	**	*
68	***	***	****	*
69	***	***	****	*
71	*	*	*	*
78	ND	ND	**	ND
80	*	*	****	*
81	ND	*	ND	*

Cpd	BAA747	MMX2240	35657	MMX1232
82	ND	*	ND	*
83	*	*	*	*
84	*	*	*	*
85	*	*	*	*
86	*	*	**	*
87	**	***	***	*
88	**	*	***	*
89	**	**	**	*
90	**	**	***	*
91	***	***	**	*
94	***	*	**	*
95	*	*	**	*
96	*	*	*	*
97	*	*	**	*
98	*	*	*	*
99	*	*	**	*
100	*	*	**	*
101	*	*	**	*
102	*	*	***	*
103	*	*	**	*
104	*	*	**	*
105	*	*	***	*
106	*	*	*	*
107	*	*	*	*
108	*	*	*	*
109	*	*	*	*
110	*	*	*	*

Cpd	BAA747	MMX2240	35657	MMX1232
111	*	*	**	*
112	*	*	*	*
113	*	*	**	*
114	*	*	**	*
115	*	*	*	*
116	*	*	*	*
117	*	*	*	*
118	*	*	*	*
119	*	*	*	*
120	*	*	*	*
121	*	*	*	*
122	*	*	*	*
123	*	*	**	*
124	*	*	**	*
125	**	*	*	*
126	*	*	*	*
127	****	*	****	*
128	*	*	*	*
129	*	*	*	*
130	*	**	**	*
131	*	*	*	*
132	*	*	*	*
133	*	*	**	*
134	*	*	*	*
135	*	*	*	*
136	****	****	****	*
137	****	****	***	*

Cpd	BAA747	MMX2240	35657	MMX1232
138	**	**	***	*
139	*	*	*	*
140	*	*	*	*
141	*	*	*	*
142	*	*	***	*
143	*	*	*	*
144	*	*	*	*
145	*	*	**	*
146	****	****	****	*
147	*	*	***	*
148	***	****	****	*
149	**	**	****	*
150	**	**	***	*
151	**	*	***	*
152	*	*	***	*
153	****	****	****	*
154	***	****	****	*
155	**	**	***	*
156	**	*	**	*
157	*	*	**	*
158	***	***	***	*
159	*	*	**	*
160	*	*	**	*
161	***	*	**	*
162	**	*	**	*
163	**	*	**	*
164	*	*	**	*

Cpd	BAA747	MMX2240	35657	MMX1232
165	*	*	**	*
166	*	*	*	*
167	****	****	**	*
168	***	****	****	*
169	***	***	****	*
170	***	***	**	*
171	***	****	***	*
172	***	***	***	*
173	***	**	****	*
174	**	**	***	*
175	***	***	****	*
176	*	*	**	*
177	*	*	*	*
178	*	*	**	*
179	*	*	*	*
180	*	*	*	*
181	*	*	*	*
182	*	*	*	*
183	**	**	***	*
184	**	**	****	*
185	**	**	*	*
186	*	*	*	*

Ejemplo 5

La actividad antibacteriana de los compuestos de prueba contra la bacteria Gram-negativa *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* 27 853 se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Cpd	27853	Cpd	27853	Cpd	27853

Cpd	27853	Cpd	27853	Cpd	27853
3	*	90	*	140	*
6	*	91	*	141	*
8	*	94	*	142	*
16	*	95	*	143	*
17	*	96	*	144	*
18	*	97	*	145	*
22	**	98	*	146	*
23	**	99	*	147	*
24	**	100	*	148	*
25	**	101	*	149	*
26	**	102	*	150	*
27	*	103	*	151	*
28	*	104	*	152	*
29	*	105	*	153	*
30	*	106	*	154	*
31	*	107	*	155	*
32	*	108	*	156	*
33	*	109	*	157	*
34	*	110	*	158	*
35	**	111	*	159	*
36	*	112	*	160	*
37	*	113	*	161	*
38	*	114	*	162	*
39	*	115	*	163	*
40	*	116	*	164	*
41	*	117	*	165	*
42	*	118	*	166	*
43	*	119	*	167	*

Cpd	27853	Cpd	27853	Cpd	27853
44	*	120	*	168	*
45	*	121	*	169	*
46	*	122	*	170	*
47	*	123	*	171	*
48	**	124	*	172	*
49	*	125	*	173	*
50	**	126	*	174	*
51	**	127	**	175	*
52	*	128	*	176	*
62	*	129	*	177	*
63	*	130	*	178	*
64	*	131	*	179	*
65	*	132	*	180	*
66	*	133	*	181	*
68	**	134	*	182	*
69	**	135	*	183	*
71	*	136	*	184	*
78	*	137	*	185	*
80	*	138	*	186	*
87	*	139	*		

Ejemplo 6

La actividad antibacteriana de los compuestos de prueba contra las bacterias Gram-negativas de *Haemophilus influenzae (H. influenzae)* 49247 se muestra en la Tabla 7, *Moraxella catarrhalis (M. catarrhalis)* 25238 se muestra en la Tabla 8 y *Neisseria meningitidis (N. meningitidis)* 13090 se muestra en la Tabla 9.

Tabla 7

Cpd	49247	Cpd	49247
1	****	42	**
6	*	43	***

Cpd	49247	Cpd	49247
8	**	44	***
22	****	45	****
23	****	46	***
24	****	47	**
25	****	48	****
26	***	49	*
27	***	50	****
28	***	51	****
29	**	52	***
30	**	62	*
31	***	66	*
32	***	68	****
33	**	69	****
34	**	78	**
35	***	80	****
36	****	88	****
37	***	90	****
38	***	91	****
39	***	103	**
40	***	104	**
41	***	105	**

Tabla 8

Cpd	25238	Cpd	25238
1	*	41	****
8	***	42	****
22	****	43	****
23	****	44	****
24	****	45	****

Cpd	25238	Cpd	25238
25	****	46	****
26	****	47	***
28	****	48	****
29	**	49	**
30	***	50	****
31	**	51	****
32	****	52	****
33	****	68	****
34	****	69	****
35	****	78	*
36	****	80	**
37	****	103	*
38	****	104	**
39	****	105	**
40	****		

Tabla 9

Cpd	13090	Cpd	13090
1	****	24	****
22	****	78	***
23	****	80	****

Ejemplo 7

Combinaciones con agentes antibacterianos

Los efectos *in vitro* de los compuestos descritos en el presente documento en combinación con ciprofloxacina se investigan en diversos organismos utilizando el método de microdilución de tablero de ajedrez para la medición de la sinergia con antibióticos. Los ensayos se pueden realizar en un formato de tablero de ajedrez de titración de 96 pocillos, con diluciones en serie de cada compuesto para identificar el valor de MIC más bajo (µg/ml) para cada fármaco donde el cultivo bacteriano es completamente inhibido. Se puede determinar la capacidad de los compuestos para actuar de manera sinérgica o bien, de forma aditiva, con indiferencia o antagonistamente. La sinergia se define de tal manera que cuando los elementos A y B se combinan, el resultado es mayor que la suma aritmética

esperada de A + B. La concentración inhibitoria fraccional calculada (FIC) es una medida cuantitativa de las interacciones entre medicamentos: donde los valores ≤ 0.5 = sinergia, los valores entre > 0.5 y < 2 = aditivo, valores entre ≥ 2 y ≤ 4 = indiferencia y valores > = 4 antagonismo. Los índices de inhibición fraccional se calculan utilizando el método de tablero de ajedrez en una placa de microtitración de 96 pocillos. Se indican combinaciones que demostraron ninguna diferencia (indiferencia) en la actividad resultante y los que demostraron actividad sinérgica (Sin) o aditiva (Agregar).

El desarrollo de una terapia de combinación es una opción para tratar ciertas infecciones causadas por organismos independientemente de si son resistentes o sensibles a la ciprofloxacina.

La terapia de combinación se puede aplicar con cualquier antibiótico quinolona, incluyendo, sin limitación, una o más de ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, Lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina u ofloxacina.

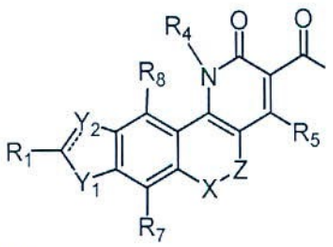
Además, la terapia de combinación se puede aplicar con cualquier antibiótico no quinolona incluyendo, sin limitación, uno o más de amicacina, amoxicilina, ampicilina, arsfénamina, azitromicina, azlocilina, aztreonam, bacitracina, capreomicina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefalotina (Cefalothin), cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoren, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil , ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastatina, claritromicina, clavulanato, clindamicina, clofazimina, cloxacilina, colistina, cicloserina, dalfopristina, dapsona, daptomicina, dicloxacilina, diritromicina, doripenem, doxiciclina, eritromicina, etambutol, etionamida, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, ácido fusídico, gentamicina, imipenem, isoniazida, canamicina, lincomicina, linezolid, loracarbef, mafenida, meropenem , meticilina, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoína, oxacilina, oxitetraciclina, paromomicina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, platensimicina, polimixina B, pirazinamida, quinupristina, rapamicina, rifabutina, rifampicina, rifampicina, rifapentina, rifaximina, roxitromicina, sulfadiazina de plata, espectinomicina, estreptomicina, sulbactam, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametizola, sulfametoxazol , sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, tazobactam , teicoplanina, telavancina, telitromicina, temocilina, tetraciclina, tianfenicol, ticarcilina, tigeciclina, tinidazol , tobramicina, trimetoprim , troleandomicina o vancomicina.

Sin tener en cuenta si un documento aquí citado fue indicado específica e individualmente como incorporado por referencia, todos los documentos mencionados en el presente documento se incorporan por referencia en la presente solicitud para cualquier y todos los efectos en la misma medida que si cada referencia individual fue plenamente establecida en el presente documento.

Aunque ciertas modalidades se han descrito en detalle anteriormente, los expertos en la técnica entenderán claramente que son posibles muchas modificaciones en las modalidades sin apartarse de las enseñanzas de los mismos. Todas estas modificaciones se pretende que estén incluidas dentro de las reivindicaciones incluidas en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II):



(II)

en el cual

x es un enlace, $N(R_{14})$, S, O, $-CH(R_9)-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-C(R_9)=C(R_{10})-$, $-C(R_9)=C(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-C(R_{10})=C(R_{11})-$, $-O-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-O-$, $-N(R_{14})-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-N(R_{14})-$, $-S-CH(R_{10})-$, $-CH(R_9)-S-$, $-O-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-O-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-O-$, $-N(R_{14})-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-N(R_{14})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-N(R_{14})-$, $-S-CH(R_{10})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-S-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-CH(R_{10})-S-$; $-O-C(O)-CH(R_{11})-$, $-C(O)-O-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-O-C(O)-$, $-CH(R_9)-C(O)-O-$, $-N(R_{14})-C(O)-CH(R_{11})-$, $-C(O)-N(R_{14})-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-N(R_{14})-C(O)-$, $-CH(R_9)-C(O)-N(R_{14})-$, $-S-C(O)-CH(R_{11})-$, $-C(O)-S-CH(R_{11})-$, $-CH(R_9)-S-C(O)-$ o $-CH(R_9)-C(O)-S-$;

Y_1 es $-N(R_{12})-$ o $-O-$;

Y_2 es $-C(R_{13})-$, $-N(R_{12})-$ o $-O-$; en el que la línea discontinua representa un doble enlace que está presente cuando Y_2 es $-C(R_{13})-$ y ausente cuando Y_2 es $-N(R_{12})-$ o $-O-$;

Z is $N(R_{14})$, S, O, C(O) o $-CH(R_3)-$;

R_1 es hidrogeno, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, C_{1-8}alquilo, hidroxilo-C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi, halo-C_{1-8}alcoxi, C_{1-8}alquilo-tio, carboxilo, C_{1-8}alquilo-carbonilo, C_{1-8}alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}\text{alquilo})_2$-amino, C_{2-8}alquenilo-amino, $(C_{2-8}\text{alquenilo})_2$-amino, C_{2-8}alquinilo-amino, $(C_{2-8}\text{alquinilo})_2$-amino, amino-$C_{1-8}$alquilo, C_{1-10}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{1-8}\text{alquilo})_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo, C_{2-8}alquenilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{2-8}\text{alquenilo})_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo, C_{2-8}alquinilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{2-8}\text{alquinilo})_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo, halo-$C_{1-8}$alquilo-amino, $(\text{halo-}C_{1-8}\text{alquilo})_2$-amino, halo-$C_{1-8}$alquilo-amino-$C_{1-8}$alquilo, $(\text{halo-}C_{1-8}\text{alquilo})_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo, C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}\text{alcoxi-}C_{1-8}\text{alquilo},C_{1-8}\text{alquilo})$-amino, $(C_{1-8}\text{alcoxi-}C_{1-8}\text{alquilo})_2$-amino, C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,

(C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)-amino-C_{1-8}alquilo, (C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, amino-C_{1-8}alquilo-amino, (amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo-amino, (C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo-amino, [(C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]amino, amino-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, [(C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]amino-C_{1-8}alquilo, hidroxilo-amino, hidroxilo-C_{1-8}alquilo-amino, (hidroxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, (hidroxilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino, hidroxilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (hidroxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, hidroxilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo-amino, (hidroxilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, (hidroxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo-amino, [(hidroxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]amino, (C_{1-8}alquilo-carbonilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alquilo-amino-carbonilo, (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-carbonilo, (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-carbonilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, C_{3-14}cicloalquilo, C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo, C_{3-14}cicloalquilo-oxi, C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alcoxi, C_{3-14}cicloalquilo-amino, C_{3-14}cicloalquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (C_{3-14}cicloalquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (C_{3-14}cicloalquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, arilo, arilo-C_{1-8}alquilo, arilo-C_{1-8}alcoxi, arilo-amino, (arilo,C_{1-8}alquilo)amino, (arilo)$_2$-amino, arilo-amino-C_{1-8}alquilo, (arilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (arilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, arilo-C_{1-8}alquilo-amino, (arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, (arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino, arilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, heteroarilo, heteroarilo-C_{1-8}alquilo, heteroarilo-amino, heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino,

(heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, (heteroarilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino, heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, heterociclilo, heterociclilo-C_{1-8}alquilo, heterociclilo-oxi, heterociclilo-C_{1-8}alcoxi, heterociclilo-amino, (heterociclilo,C_{1-8}alquilo)amino, (heterociclilo)$_2$-amino, heterociclilo-amino-C_{1-8}alquilo, (heterociclilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (heterociclilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, (heterociclilo,C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, heterociclilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, (heterociclilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, (heterociclilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, heterociclilo-oxi-amino, (heterociclilo-oxi,C_{1-8}alquilo)amino, (heterociclilo-oxi)$_2$-amino, (heterociclilo-oxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, heterociclilo-carbonilo o heterociclilo-carbonilo-oxi;

en donde cada instancia de C_{3-14} cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo es no sustituida o sustituida con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado de R_{15}; y,

en donde cada instancia de arilo, heterociclilo o heteroarilo es no sustituido o sustituido con un sustituyente adicional seleccionado entre R_{16};

R_3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_4 es hidrógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, arilo-C_{1-8}alquilo, en donde el arilo es no sustituido o sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi o C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi, carboxilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino, (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino o C_{1-8}alquilo-SO_2-amino;

R_6 es hidrógeno o C_{1-8}alquilo;

R_7 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_9 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

R_{10} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino;

306

R_{11} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino;

R_{12} es hidrógeno, C_{1-8}alquilo, arilo o heteroarilo, en el cual arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi o C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo;

R_{13} es hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxilo o C_{1-8}alquilo;

R_{14} es hidrógeno, C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alquilo-carbonilo, C_{1-8}alcoxi-carbonilo, arilo o heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo es no sustituido o sustituido con un sustituyente adicional seleccionado de C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi o C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo;

R_{15} es azido, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, C_{1-8}alquilo, halo-C_{1-8}alquilo, hidroxilo-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alcoxi, halo-C_{1-8}alcoxi, hidroxilo-C_{1-8}alcoxi, carboxilo, C_{1-8}alquilo-carbonilo, C_{1-8}alcoxi-carbonilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino, halo-C_{1-8}alquilo-amino, $(halo\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino, halo-$C_{1-8}$alquilo-amino-$C_{1-8}$alquilo, $(halo\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo, amino-$C_{1-8}$alquilo, C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, $[(C_{1-8}alquilo)_2\text{-amino-}C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo]$amino-$C_{1-8}$alquilo C_{1-8}alquilo-tio, amino-carbonilo, C_{1-8}alquilo-amino-carbonilo, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-carbonilo, C_{1-8}alquilo-carbonilo-amino o (carboxilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-carbonilo-amino;

R_{16} es C_{3-14}cicloalquilo, C_{3-14}cicloalquilo-amino, arilo, arilo-C_{1-8}alquilo, arilo-amino, (arilo,C_{1-8}alquilo)amino, $(arilo)_2$-amino, arilo-C_{1-8}alquilo-amino, (arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, $(arilo\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino, arilo-$C_{1-8}$alquilo-amino-$C_{1-8}$alquilo, (arilo-$C_{1-8}$alquilo,$C_{1-8}$alquilo)amino-$C_{1-8}$alquilo, $(arilo\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo, arilo-amino-$C_{1-8}$alquilo, (arilo,$C_{1-8}$alquilo)amino-$C_{1-8}$alquilo, $(arilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo, arilo-amino-carbonilo, arilo-C_{1-8}alcoxi, arilo-C_{1-8}alcoxi-carbonilo-amino, heteroarilo, heteroarilo-C_{1-8}alquilo, heteroarilo-amino, $(heteroarilo)_2$-amino, heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino, (heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, $(heteroarilo\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino, heteroarilo-$C_{1-8}$alquilo-amino-$C_{1-8}$alquilo, (heteroarilo-$C_{1-8}$alquilo,$C_{1-8}$alquilo)amino-$C_{1-8}$alquilo, $(heteroarilo\text{-}C_{1-8}alquilo)_2$-amino-$C_{1-8}$alquilo, heterociclilo, heterociclilo-C_{1-8}alquilo, heterociclilo-amino-C_{1-8}alquilo o heterociclilo-oxi;

en donde cada instancia de C_{3-14} cicloalquilo es no sustituida o sustituida con un sustituyente seleccionado de R_{18}; y

en donde cada instancia de arilo es no sustituida o sustituida con un sustituyente seleccionado de R_{19};

R_{18} es amino, C_{1-8}alquilo-amino, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino, amino-C_{1-8}alquilo, C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, $(C_{1-8}alquilo)_2$-amino-C_{1-8}alquilo o arilo-C_{1-8}alquilo-amino;

R_{19} es halógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es

C_{3-14}cicloalquilo seleccionado en cada caso entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

arilo seleccionado en cada caso de fenilo;

heteroarilo seleccionado en cada caso entre pirrolilo, tiazolilo, 1H -1,2,3 - triazolilo, 1H-tetrazolilo , 2H-tetrazolilo, imidazolilo o piridinilo; o

heterociclilo seleccionado en cada caso entre azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4 -diazepanilo, 1,3- dioxolanilo, 2,5-dihidro- 1H-pirrolilo, dihidro-1H-imidazolilo, 1,4,5,6 - tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,6 - tetrahidropiridinilo, tetrahidro-2H-piranilo, indolinilo, 2,3 -dihidrobenzo [d]oxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4]oxazinilo, 3,4 - dihidroisoquinolina-(1H)- il, 1,2,3,4 - tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4 - tetrahidroquinoxalinilo, hexahidropirrol [3,4 - b] [1,4]oxazina- (2H)- il, (4aR, 7aS) -hexahidro-pirrol [3,4 - b] [1,4] oxazina- (4aH)- ilo, 3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazinilo, (cis)-octahidrociclopenta [c]pirrolilo, hexahidropirrol [3,4 - b] pirrol-(1H)-il, (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrol [3,4 - b] pirrol-(1H)-il, (3aR, 6aS)-hexahidro-pirrol [3,4 - c] pirrol-(1H)-ilo, 5H-pirrol [3,4 - b] piridina- (7H)- il, 5,7-dihidro-6H-pirrol [3,4 - b] piridinilo, tetrahidro-1H-pirrol [3,4 - b] piridina- (2H , 7H , 7aH)-il, hexahidro-1H-pirrol [3,4 - b] piridina- (2H)- il, (4aR, 7aR)-hexahidro-1H-pirrol [3,4 - b] piridina-(2H)- ilo, octahidro- 6H-pirrol [3,4 - b] piridinilo, 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazolilo, 1,2,3,4 -tetrahidropirazino [1,2-a] indolilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol [1,2-a] indolilo, (3aR, 6aR)- hexahidrociclopenta [c] pirrol- (1H)-il, (3aR, 4R, 6aS)-hexahidrociclopenta [c] pirrol- (1H)-il, (3aR, 4S, 6aS)-hexahidrociclopenta [c] pirrol-(1H)-il, (3aR, 5R, 6aS) - hexahidrociclopenta [c] pirrol-(1H)-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, octahidro-2H- isoindolilo, (3aS)-1, 3,3 a, 4,5,6 -hexahidro-2H-isoindolilo, (3aR, 4R, 7aS)-1H - isoindol- (3H, 3aH, 4H, 5H, 6H, 7H, 7aH)-il, (3aR , 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR, 4R, 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR, 4S, 7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, 2,5- diazabiciclo [2.2.1] heptanilo, 2-azabiciclo [2.2.1] hept -5-enilo, 3-azabiciclo [3.1.0] hexanilo, (1R, 5S, 6S)-3-azabiciclo [3.1.0

] hexanilo, (cis, cis)-3-azabiciclo [3.1.0] hexanilo, 3,6- diazabiciclo [3.1.0] hexanilo,(1S, 5R , 6R)-3- azabiciclo [3.2.0] heptanilo, (1S, 5R, 6S)-3-azabiciclo [3.2.0] heptanilo, 5-azaespiro [2.4] heptanilo, 2,6-diazaespiro [3.3] heptanilo, 2,5-diazaespiro [3.4] octanilo, 2,6 - diazaespiro [3.4] octanilo, 2,7- diazaespiro [3.5] nonanilo, 2,7- diazaespiro [4.4] nonanilo, 2-azaespiro [4,5] decanilo o 2,8-diazaespiro [4.5] decanilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R_3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-8}alquilo, amino, C_{1-8}alquilo-amino o (C_{1-8}alquilo)$_2$-amino; y,

R_4 es hidrógeno o C_{1-8}alquilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es

C_{3-14}cicloalquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

(C_{3-14}cicloalquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

arilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo,C_{1-8}alquilo)amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

heteroarilo, en donde heteroarilo es seleccionado de pirrolilo, tiazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, imidazolilo o piridinilo

heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridina-2-il, piridina-3-il o piridina-4-il;

(heteroarilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridina-3-il o piridina-4-il;

heterociclilo, en donde heterociclilo es seleccionado de azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3 dioxolanilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, dihidro-1H-imidazolilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,4-

dihidroisoquinolina-(1H)-il, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(2H)-ilo, (4aR,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(4aH)-ilo, (cis)-octahidrociclopenta[c]pirrol-il, hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-(1H)-il, (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-(1H)-ilo, 5H-pirrol[3,4-b]piridina-(7H)-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo, tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H,7H,7aH)-il, hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H)-ilo, (4aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H)-ilo, octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo, (3aR,6aR)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,4R,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,4S,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,5r,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il, 1,3-dihidro-2H-isoindolilo, octahidro-2H-isoindolilo, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-hexahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4R,7aS)-1H-isoindol-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ilo, (3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4R,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4S,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-enilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, (cis,cis)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1S,5R,6R)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, (1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, 5-azaspiro[2.4]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,5-diazaspiro[3.4]octanilo, 2,6-diazaspiro[3.4]octanilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonanilo, 2-azaspiro[4.5]decanilo o 2,8-diazaspiro[4.5]decanilo;

heterociclilo-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3-dioxolanilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, dihidro-1H-imidazolilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,4-dihidroisoquinolina-(1H)-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(2H)-ilo, (4aR,7aS)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazina-(4aH)-ilo, (cis)-octahidrociclopenta[c]pirrol-il, hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-(1H)-il, (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-(1H)-il, (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-(1H)-ilo, 5H-pirrol[3,4-b]piridina-(7H)-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo, tetrahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H,7H,7aH)-il, hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H)-ilo, (4aR,7aR)-hexahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-(2H)-ilo, octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo, (3aR,6aR)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,4R,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-il, (3aR,4S,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-(1H)-ilo, (3aR,5r,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-il, octahidro-2H-isoindol-il, (3aS)-1,3,3a,4,5,6-

hexahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4R,7aS)-1H-isoindol-(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ilo, (3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4R,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, (3aR,4S,7aS)-octahidro-2H-isoindolilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-enilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1R,5S,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, (cis,cis)-3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexanilo, (1S,5R,6R)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, (1S,5R,6S)-3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo, 5-azaspiro[2.4]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 2,5-diazaspiro[3.4]octanilo, 2,6-diazaspiro[3.4]octanilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonanilo, 2-azaspiro[4.5]decanilo o 2,8-diazaspiro[4.5]decanilo;

heterociclilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de azetidina -1-ilo o piperidina-4-ilo;

(heterociclilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de piperidina-3-ilo o piperidina-4-ilo;

(heterociclilo,C_{3-14}cicloalquilo-C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de piperidina-3-ilo o piperidina-4-ilo;

heterociclilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de pirrolidina-2-ilo, piperidina-2-ilo, piperidina-3-ilo, piperidina-4-ilo o tetrahidro-2H-piran-4-il; y

(heterociclilo-oxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino seleccionado de tetrahidro-2H-pirano-2-il-oxi-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_{16} es

C_{3-14}cicloalquilo, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropilo o ciclobutilo;

C_{3-14}cicloalquilo-amino, en donde C_{3-14}cicloalquilo es seleccionado de ciclopropil;

arilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo,C_{1-8}alquilo)amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alquilo-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

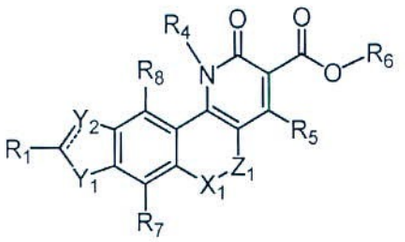
(arilo-C_{1-8}alquilo,C_{1-8}alquilo)amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

(arilo-C_{1-8}alquilo)$_2$-amino-C_{1-8}alquilo, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alcoxi, en donde arilo es seleccionado de fenilo;

arilo-C_{1-8}alcoxi-carbonilo-amino, en donde arilo es seleccionado de fenilo;
heteroarilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridina-2-il, piridina-4-il, tiazole-2-il o 1H1,2,3-triazol-1-il;
heteroarilo-C_{1-8}alquilo-amino-C_{1-8}alquilo, en donde heteroarilo es seleccionado de piridina-2-il,
piridina-3-il o piridina-4-il;
heterociclilo, en donde heterociclilo es seleccionado de pirrolidina-1-il o morfolino-4-il;
heterociclilo-C_{1-8}alquilo, en donde heterociclilo es seleccionado de pirrolidina-1-il; y,
heterociclilo-oxi, en donde heterociclilo es seleccionado de tetrahidro-2H-pirano-2-il-oxi.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (IIa):



(IIa)

en la que
la línea de puntos en la Fórmula (IIa) representa un doble enlace opcionalmente presente;
X_1 es un enlace, $N(R_{14})$, S, O o $-CH(R_9)-$;
Z_1 es $N(R_{14})$, S, O, C(O) o $-CH(R_3)-$ cuando X_1 es un enlace o $-CH(R_9)-$ o, Z_1 is $-CH(R_3)-$ cuando X_1 es $N(R_{14})$, S, o O; y,
todas las otras variables son como se han definido previamente.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto o una forma del mismo se selecciona a partir de:

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

8-fluoro-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2 f]indol-3-ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-ácido carboxílico

4-hidroxi-5-metilo-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-h]quinolina-3-ácido carboxílico

1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

4-hidroxi-1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

1-etil-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

4-hidroxi-1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico y

4-hidroxi-1,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9,10,11-octahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-ácido carboxílico

.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto o una forma del mismo se selecciona entre

2-((etilamino)metilo)-8-hidroxi-1-metilo-6-oxo-1,5,6,9-tetrahidropirido[3',2':4,5]ciclopenta[1,2-f]indol-7-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-8-metilo-9-((metiloamino)metilo)-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-clorhidrato de ácido carboxílico

9-(azetidina-1-ilmetilo)-4-hidroxi-8-metilo-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1H-indolo[6,5-h]quinolina-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((ciclobutilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-(azetidina-1-ilmetilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-((isopropilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((tert-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-((4-hidroxipiperidina-1-il)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((4-aminopiperidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

10-((4-(dimetilamino)piperidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

10-((3-aminopiperidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

10-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-(((1-metilciclopropilo)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((benziloamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-(aminometilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((ciclopropilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-(((ciclobutilmetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((((2-metilciclopropilo)metilo)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(((piridina-4-ilmetilo)amino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(piperidina-1-ilmetilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-(morpholinometilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((4-metilopiperazina-1-il)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

10-((dietilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((propilamino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((prop-2-yn-1-ilamino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

(R)-10-((3-fluoropirrolidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-((3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
10-((dimetilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
(S)-10-((3-aminopirrolidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(pirrolidina-1-ilmetilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-10-((3-hidroxipirrolidina-1-il)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(((piridina-3-ilmetilo)amino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-((etilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-((isopropilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-((tert-butilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-(azetidina-1-ilmetilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-10-metilo-11-((metiloamino)metilo)-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
11-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[3',2':7,8]ciclooctа[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-7,9-dimetilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-10-((isopropilamino)metilo)-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-((tert-butilamino)metilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-7,9-dimetilo-10-(((1-metilciclopropilo)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-7,9-dimetilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

(cis)-10-((etilamino)metilo)-4,6,7-trihidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-((isopropilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-(azetidina-1-ilmetilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-5,9-dimetilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((metiloamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-((isopropilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((tert-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[2',3':4,5]azepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-metilo-11-((metiloamino)metilo)-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

11-((etilamino)metilo)-4-hidroxi-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1h-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-11-((isopropilamino)metilo)-10-metilo-2-oxo-2,5,6,7,8,10-hexahidro-1H-pirido[2',3':4,5]azocino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((pentilamino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((hexilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((heptilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((octilamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((nonilamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-(((2-(dimetilamino)etilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-(((2-(metiloamino)etilo)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

10-(((2-aminoetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

10-(((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

10-((sec-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-(((2-hidroxietilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-(((2-metoxietilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-(((2-hidroxietilo)(metilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-(((1-metoxipropano-2-il)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-(((1-hidroxipropano-2-il)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(((2-(pirrolidina-1-il)etilo)amino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

10-((alilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-((isobutilamino)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((neopentilamino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((4-metilo-1,4-diazepan-1-il)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-(((1-metilopiperidina-4-il)amino)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-10-((3-metoxipirrolidina-1-il)metilo)-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((3-acetamidopirrolidina-1-il)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-(((1-(dimetilamino)propano-2-il)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((((tetrahidrofuran-2-il)metilo)amino)metilo)-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-((1-metilohexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)metilo)-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico

10-(((2-(dimetilamino)-2-oxoetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-(2-(etilamino)etilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,9-tetrahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico

10-(2-(etilamino)etilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-1,2,5,6,7,9-hexahidropirido[3',2':6,7]ciclohepta[1,2-f]indol-3-trifluoroacetato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-10-(((1-metilciclopropilo)amino)metilo)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((sec-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-((propilamino)metilo)-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-(((2,4-dimetoxibenzilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico

10-((ciclopropilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-((ciclobutilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-((dimetilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(pirrolidina-1-ilmetilo)-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
10-((tert-butilamino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-9-metilo-10-((4-metilopiperazina-1-il)metilo)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-10-(((2-hidroxietilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-10-(((1-hidroxipropano-2-il)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-10-(((2-(pirrolidina-1-il)etilo)amino)metilo)-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
10-(((2-aminoetilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-9-metilo-10-(((2-(metiloamino)etilo)amino)metilo)-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
10-(((2-(dimetilamino)etilo)amino)metilo)-4-hidroxi-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-diclorhidrato de ácido carboxílico
4-hidroxi-10-(((2-metoxietilo)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico, y
4-hidroxi-10-(((1-metoxipropanoo-2-il)amino)metilo)-9-metilo-2-oxo-2,5,6,9-tetrahidro-1H-pirido[2',3':4,5]oxepino[3,2-f]indol-3-clorhidrato de ácido carboxílico;

en el que la forma del compuesto se selecciona de un ácido libre, base libre, hidrato, solvato, clatrato, isotopólogo, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero, polimorfo o forma de tautómero del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en mezcla con un excipiente.

RESUMEN

La presente descripción se refiere a compuestos y formas y composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos para la utilización de los mismos para tratar o mejorar las infecciones bacterianas causadas por patógenos Gram-negativos y Gram-positivos de tipo salvaje y resistentes a múltiples fármacos.

SGD\SGD\ID-425407\WPC15565

321

~~7556~~
~~8938~~

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SONJA K BENSON

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SONJA K BENSON, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 17TH DAY OF NOVEMBER 2006

7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A276173

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

Bradley Abelow



CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

181

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

PTC THERAPEUTICS, INC.

domiciliado (s) en/of

**100 Corporate Court, Middlesex Business Center,
South Plainfield,
New Jersey 07080,
US**

el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso- administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4a N° 72–35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above–named attorneys–at–law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary

© CAVELIER ABOGADOS

o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10th October 2006

en/in South Plainfield, NJ, USA

por/by **PTC THERAPEUTICS, INC.**

Firma/Signature

MARK E. BOULDING
Senior Vice President + General Counsel

© CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____

de 200 ___ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado de

_____

compareció(eron) personalmente _____

_____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 16th day of October

200 6 before me, a Notary Public or Attesting Official of

_____

personally appeared Mark E. Boulding

_____

_____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL ---

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____

de 200 _____ compareció(eron) ante mí,

_____

_____

Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía denominada

'T THERAPEUTICS, INC

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

2.Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1.Que es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de

2.2.Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
100 Corporate Court, Middlesex Business Center,
South Plainfield,
New Jersey 07080,
'JS.

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4.Que el(los) Sr.(Sres.) _____

_____

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad _____

Estado _____

Hoy _____ de 200 __

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 16th day of October

200 6 appeared before me

Mark E. Boulding

_____

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company named

PTC THERAPEUTICS, INC.

I certify:

1.That I have seen the following documents:*

Certificate of Incorporation and Good Standing Certificates; Minutes of Board meeting of March 8, 2002

2. That the above documents duly prove the following:

2.1.That PTC Therapeutics, Inc. is a Corporation/Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of the State of Delaware

2.2.That the domicile of said Corporation/Company is
100 Corporate Court, Middlesex Business Center,
South Plainfield,
New Jersey 07080,
US.

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Mark E. Boulding

_____

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City South Plainfield

State New Jersey

This 16th day of October 200 6

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL ---

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

* Documents must be identified with date and origin

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-181

Sonja Benson

SONJA K. BENSON
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 12/17/2007

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-181

TRADUCCIÓN OFICIAL No.6.398 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, *traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de* Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980)
(Se traduce un Documento de Representación y Poder con autenticación Notarial para patentes, diseños industriales, marcas, nombres comerciales, emblemas, nombres de dominio, licencias y **Apostilla No. A276173**

181 REPRESENTACION Y PODER

Nosotros, los abajo firmados **PTC THERAPEUTICS INC.** domiciliados en 100 Corporate Court, Middlesex Business Center, South Plainfield, New Jersey 07080, United States of America por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, T.P.A. No. 31.929, GONZALO PERDOMO, T.P.A. No. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, T.P.A. No. 23.555 y DANIEL PENA T P.A. No.65620 , domiciliados en Carrera 4 No. 72-35. Bogotá, Colombia, en obedecimiento a los términos del Parágrafo 1º. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes en el orden de su nombramiento como representantes para todos los asuntos de propiedad industrial, con poder para aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales. El primer representante suplente deberá reemplazar al principal en caso de ausencia temporal o impedimento definitivo de aquel. La misma regla deberá aplicarse cuando el segundo representante deba reemplazar al primero, o cuando el tercero deba reemplazar al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo representante o ambos de ellos deberán manifestar su intención de no actuar como representantes a través de una

Hilda Aguilera de Piedrahita
TRADUCCION OFICIAL No. 6.398
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

declaración juramentada otorgada ante un Notario Público u otro funcionario público o un Cónsul de Colombia en el Exterior y en caso de impedimento el correspondiente certificado será suficiente. Si alguno de los nombrados se ausentare definitivamente, el siguiente suplente deberá tomar su lugar. Cuando el siguiente suplente en turno asumirá su lugar.

Adicionalmente otorgamos Poder a favor de los mencionados apoderados de tal forma que ellos puedan obtener protección de nouestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, para cuyo propósito autorizamos a los mencionados apoderados para que nos represententen ante cualesquiera autoridades o personas, con o sin jurisdicción, especialmente las administrativas, contencioso-administrativas y judiciales, así como ante el Tribunal de Arbitramento en todos los asuntos referentes a a) marcas; marcas colectivas, marcas defensivas y marcas de servicio, emblemas comerciales; nombres comerciales , lemas comerciales, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de oriigen; sus renovacioneos, licencias cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y registro de licencias de uso de los derechosindicados arriba; b) Acciones de competencia desleeal, protección al consumidor, oposiciones u observaciones. Cancelaciones administrativas o judiciales, acciones de nulidad, infracción, otorgamiento de licencias, acciones de tutela, protección de secretos industriales, y eon general pleitos civiles, penales y administrativos relacionaos con tales derechos; acciones y procesos instaurados poro nosotros o que nos promuevan y que en todos los asuntos mencionados arriba puedan sustituir este Poder, transar, conciliar, admitir los

TRADUCCION OFICIAL No. 61598
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

hechos de la demanda, desistir, cancelar, recibir renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado, hoy 10 de Octubre, 2006

PTC THERAPEUTICS INC.

(Firmado) MARK E. BOULDING

Signatario Vicepresidente Principal & Asesor Legal

Suscrito en South Plainfield, New Jersey, EE.UU de América

-.-.-.-.

CERTIFICADO NOTARIAL (COMPAÑÍA)

El suscrito Notario Certifica que la firma que antecede de Mark E. Boulding hoy día 15 de Octubre, 2006 a quien conozco personalmente es auténtica , que el signatario en la actualidad obra en el cargo de Vicepresidente Principal y Asesor Legal de **PTC THERAPEUTICS, INC**. Certifico que he tenido a la vista el Certificado de Constitución y Cumplimiento de su objeto social y el acta de la Reunión de Junta Directiva de la Compañía que existe y cumple con las leyes del Estado de Delaware.

Que el domicilio de la compañía es No. 100 Corporate Court, Middlesex Business Center , South Plainfield New Jersey 07080 y que el signatario tiene facultad legal para otorgar este documento. .

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe, en South Plainfield, New Jersey.

(Firmado) SONJA K BENSON NOTARIO PUBLICO

TRADUCCION OFICIAL No. 6398
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

de New Jersey Comisión Expira en 12/17/2007

-.-.-.-

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre, 1961)

1 País: Estados Unidos de América
Este dpcumento público
2. está suscrito por SONJA K. BENSON
3 obrando en calidad de Notario Público
de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de Sonja Benson, Notario Público
Certificada
5. En TRENTON, NEW JERSEY<
6. El 17 de NOVIEMBRE, 2006
7. Por BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NEW JERSEY
8. No. A276173
9. SELLO/ESTAMPILLA

10 (Firmado) BRADLEY ABELOW

-.-.-.-

(Sello DE OBLEA DE LA TESORERIA DEL ESTADO)

Es TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original. Colo-15565-841-001-6
Solic.J Gonzalez

©CAVELIER ABOGADOS

eppoder1-180 (12.1.6)

TRADUCCION OFICIAL No. 6398
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Hilda Orquilera
El Presidente

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 22 DIC 2006

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

22 DIC 2006

Hilda Arquilera

330

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 122401

Bogotá D.C., Noviembre 10 de 2015 - 17:59:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	706314442	10/11/2015	11.960.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 15-269914- -00000-0000

Fecha: 2015-11-11 16:42:51 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: ~~330~~ - 331

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-065677- -00008-0000

Fecha: 2015-11-11 16:42:51 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: ~~330~~ - 331

COLO-15565-841-0073

331

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-065677- -00008-0000

Fecha: 2015-11-11 16:42:51 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 330 - 331

ADMISIÓN A T

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-269914- -00000-0000

Fecha: 2015-11-11 16:42:51 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 330 - 331

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decision 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐