COMPUESTOS DE INDOL CARBOXAMIDA UTILES COMO INHIBIDORES DE CINASAS

Descripción de la Invención

La presente invención se refiere en términos generales a compuestos de indolcarboxamida útiles como inhibidores de cinasas, lo que incluye la modulación de las tirosina cinasas de Bruton (Btk) y de otras cinasas de la familia Tec tales como ltk. En la presente, se proporcionan compuestos de indolcarboxamida, composiciones que comprenden tales compuestos, y métodos para su utilización. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el tratamiento de condiciones relacionadas con la modulación de las cinasas y a métodos para inhibir la actividad de las cinasas, inclusive de la Btk y de otras cinasa de la familia Tec tales como ltk, en un mamífero.

Las proteínas cinasa, que son la familia más grande de enzimas humanas, comprenden mucho más de 500 proteínas. La Btk es un miembro de la familia Tec de las tirosina cinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de las células B, como también de la activación de las células B maduras, de su señalización, y de su supervivencia.

La señalización de las células B por intermedio del receptor de las células B (BCR) conduce a una amplia gama de resultados biológicos que, a su vez, dependen de la etapa de

desarrollo de la célula B. La magnitud y duración de las señales de BCR deben ser reguladas de manera precisa. La señalización aberrante mediada por BCR puede causar una activación desregulada de las células B y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La mutación de la Btk en los humanos tiene como resultado la agammaglobulinemia ligada a X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración deteriorada de las células B, una disminución de la producción de la inmunoglobulina, inmunorrespuestas comprometidas independientes de las células T y una marcada atenuación de la señal de calcio prolongada al tener lugar la estimulación del BCR.

La evidencia del papel de la Btk en las respuestas alérgicas y/o en enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias ha sido bien establecida en modelos ratón deficientes de Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándar de lupus eritematoso sistémico (SLE), se ha comprobado que la deficiencia de Btk tiene como resultado una mejoría marcada en cuanto a la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes de Btk también son resistentes al desarrollo de la artritis inducida por colágeno y son menos sensibles a la artritis inducida por estafilococo.

Un gran cuerpo de evidencia respalda el papel de las

células B y del inmunosistema humoral en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los métodos terapéuticos basados en proteínas, tales como con rituximab, desarrollados para agotar las células B, representan un enfoque importante para el tratamiento de una cantidad de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Dado el papel del Btk en la activación de las células B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por las células B (tales como la producción de autoanticuerpos).

La Btk se expresa también en mastocitos y en monocitos y ha demostrado ser importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones está asociada con un deterioro en la activación de los mastocitos mediada por IgE (una marcada disminución de la liberación de TNF-alfa y de otras citocinas inflamatorias), y la deficiencia de Btk en los humanos está asociada con una producción considerablemente reducida de TNA-alfa por los monocitos activados.

Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que incluyen sin limitación: SLE, artritis reumatoidea, vasculitis múltiple, púrpura idiopática trombocitopénica (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica, esclerosis

múltiple (Ms), rechazo de trasplantes, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria de los intestinos, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, resfríos y enfermedades de aglutinina tibia, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP, por sus siglas en Inglés), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barre), pemphigus vulgaris, y asma.

Además, se ha informado que la Btk desempeña un papel en el control de la supervivencia de las células B en determinados cánceres de las células B. Por ejemplo, la Btk ha demostrado ser importante para la supervivencia de las células B BCR-Abl positivas en el caso de las células de leucemia linfoblástica aguda. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de la Btk puede ser útil para el tratamiento del linfoma y de la leucemia de las células B.

En vista de las numerosas condiciones de las que se considera que hay un beneficio del tratamiento basado en la modulación de las proteína cinasas, es evidente de inmediato que nuevos compuestos capaces de modelar las proteína cinasas tales como la Btk y los métodos para utilizar estos compuestos deberían proveer sustanciales beneficios terapéuticos a una amplia variedad de pacientes.

En las patentes US Nos. 8,084,620 y 8,685,969. se

divulgan compuestos de carboxamida tricíclica útiles como inhibidores de las cinasas, lo que incluye la modulación de la Btk y de otras cinasa de la familia Tec.

Sigue existiendo una necesidad de compuestos tales como inhibidores de la Btk. Los solicitantes han encontrado poderosos compuestos que tienen una actividad como inhibidores de la Btk. Estos compuestos se proveen en formas útiles como productos farmacéuticos con una estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valor de toxicidad, deseables, que son importantes para esta utilidad.

La presente invención proporciona compuestos de indolcarboxamida, incluyendo sales, solvatos y profármacos de ellos, que son de utilidad como inhibidores de Btk y son de utilidad para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y profármacos.

La presente invención también proporciona un método de inhibición de la actividad de Btk que comprende la administración a un mamífero que lo necesita de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y profármacos.

La presente invención también proporciona un método para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, que comprende la administración a un mamífero que lo necesita de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y profármacos.

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades proliferativas, tales como cáncer, que comprende la administración a un mamífero que lo necesita de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y profármacos.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociados con la actividad de Btk, que comprende la administración a un mamífero que lo necesita de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y profármacos.

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula (I) incluyendo sus sales, solvatos y profármacos.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y profármacos, para usar en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y profármacos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de condiciones relacionadas

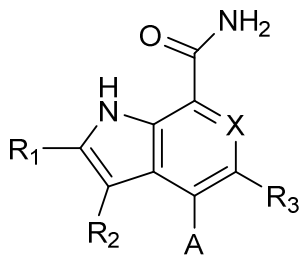
con Btk, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

La presente invención también proporciona el uso de al menos uno de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, solvatos y profármacos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la fórmula (I) y composiciones que comprenden los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar para el tratamiento, prevención o cura de diversas condiciones relacionadas con Btk. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son de utilidad para el tratamiento, la prevención o la lentificación de la progresión de enfermedades o trastornos en una variedad de áreas terapéuticas, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

Estas y otras características de la invención se establecerán en forma expandida según la continuación de la revelación.

El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de la fórmula (I):

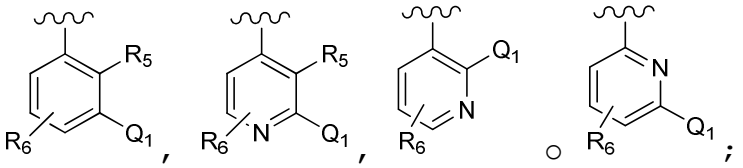


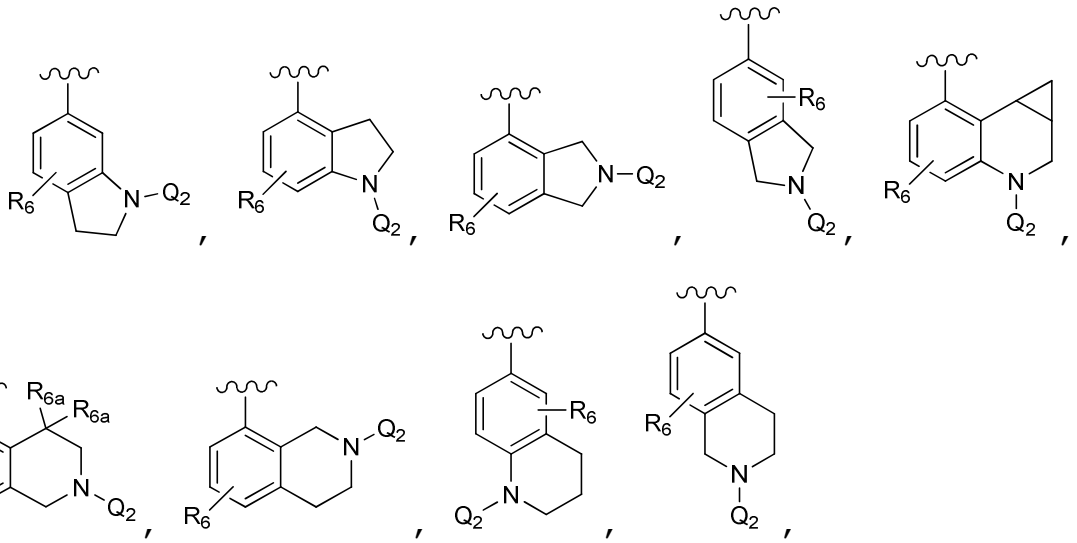
(I)

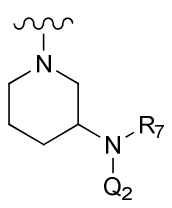
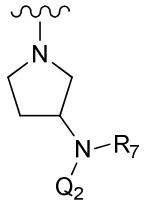
o una de sus sales, en donde:

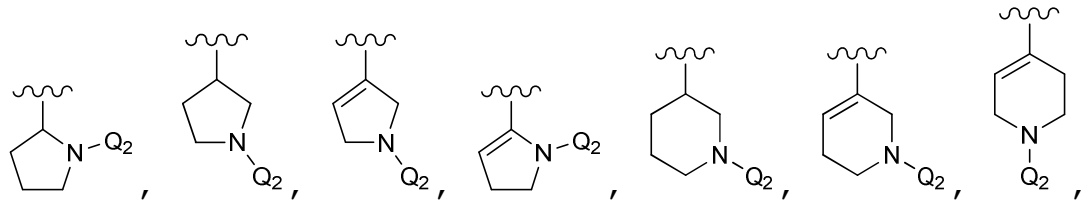
X es CR_4 o N;

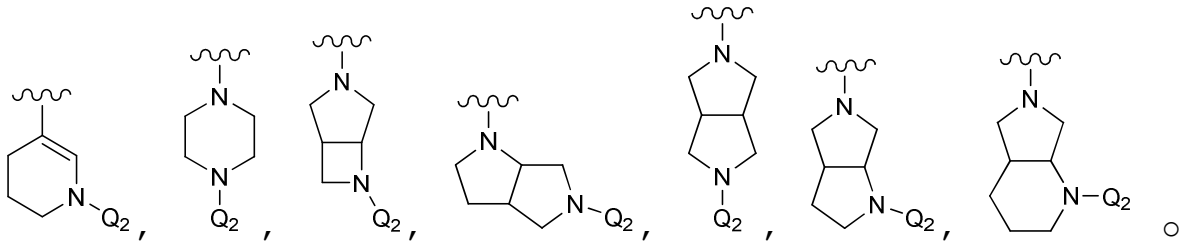
A es:

(i)  ;

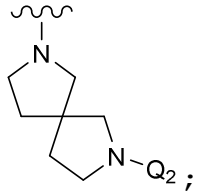
(ii)  ;

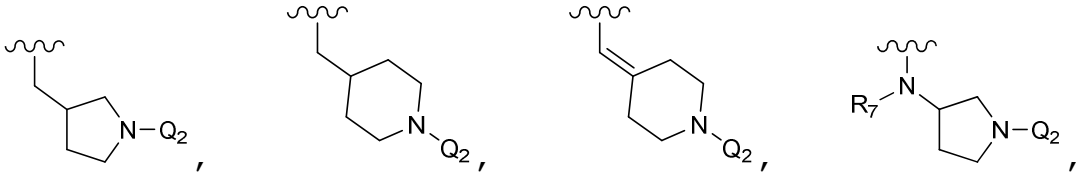
(iii)  o  ;

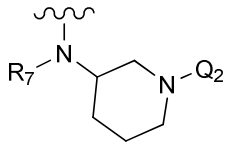
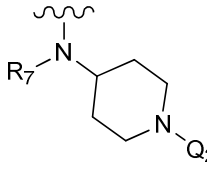
(iv) 



o

 ;

(v) 

 o  o

(vi) -CHR_8(piridinilo), en donde cada piridinilo está sustituido con R_6 y R_9;

Q_1 es $-NR_7Q_2$, $-CR_{10}R_{10}NR_7Q_2$, $-C(O)NR_7$(alquilo C_{1-4} sustituido con cero o 1 R_{11}),

$-CH=CH_2$, $-CH=C(CN)S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH=CR_{10}R_{10}$, $-NR_7$(diclorotriazinilo),

$-NR_7$(quinazolin-4-ilo sustituido con cero o 1 R_{11}), 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo o un grupo cíclico seleccionado de 1*H*-pirrol-2(5*H*)-on-1-ilo, isoindolin-1-on-2-ilo, quinazolin-4(3*H*)-on-3-ilo y quinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion-3-ilo, cada grupo cíclico sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de F, Cl, $-CH_3$, -CN y $-OCH_3$;

Q_2 es -CN, -C(O)(alquilo C_{1-4} sustituido con cero o 1 R_{11}), -C(O)(cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero o 1 R_{11}), -C(O)(cicloalquenilo C5-6), $-C(O)CR_{10}=CR_{10}R_{10}$, $-C(O)C(R_{10})=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, -C(O)C≡C(hidroxialquilo C_{1-3}), -C(O)C≡C(fenilo), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CHR_{10}$;

R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12};

R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}, siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12};

R_3 es H, F, Cl, I, -CN o $-CH_3$;

R_4 es H, F, -OH, -O(alquilo C_{1-4}), -O(alquil C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-2}), $-O(CH_2)_{1-3}$(fenilo),

$-O(CH_2)_{1-3}$(metoxifenilo) u $-O(CH_2)_{1-3}$(morfolinilo);

R_5 es H, F, Cl o $-CH_3$;

R_6 es H, F, Cl, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3};

cada R_{6a} es, de modo independiente, H o F;

R_7, en cada aparición, es, de modo independiente, H, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo;

R_8 es H o alquilo C_{1-4};

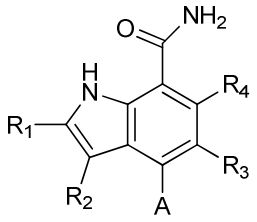
R_9 es $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv CH$ o $-C\equiv CCH_3$;

R_{10}, en cada aparición, es, de modo independiente, H o $-CH_3$;

R_{11} es F, Cl, -CN, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}; y

R_{12} es F, Cl, -CN, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}.

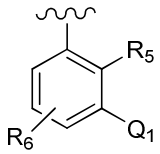
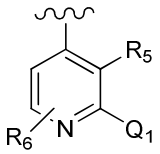
El segundo aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de la fórmula (I), en donde X es CR_4, que tiene la estructura de la fórmula (Ia):

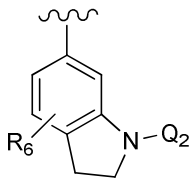
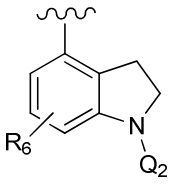
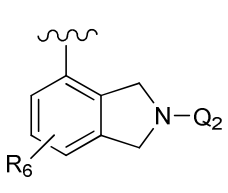
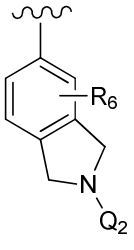
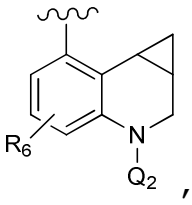


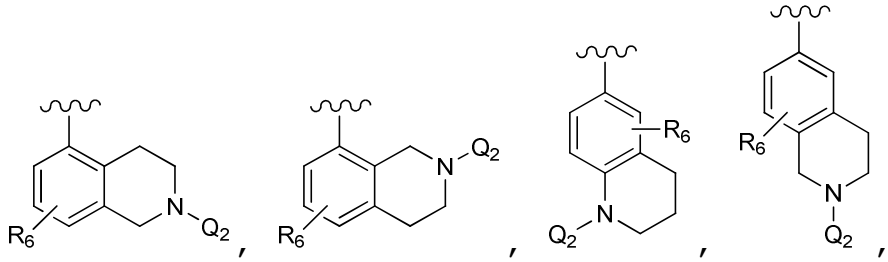
(Ia)

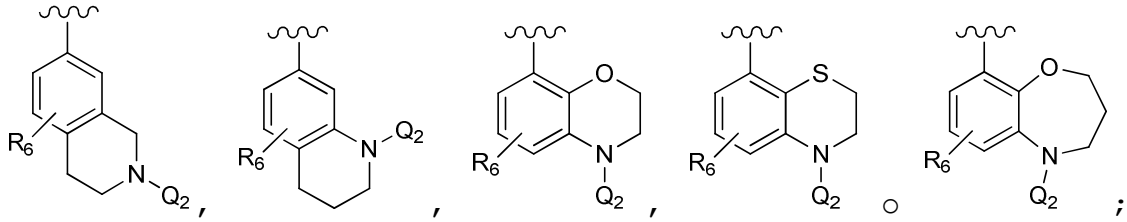
o una de sus sales, en donde:

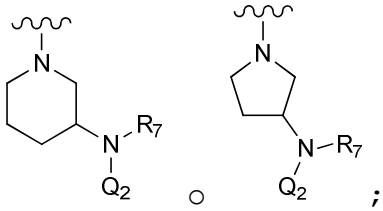
A es:

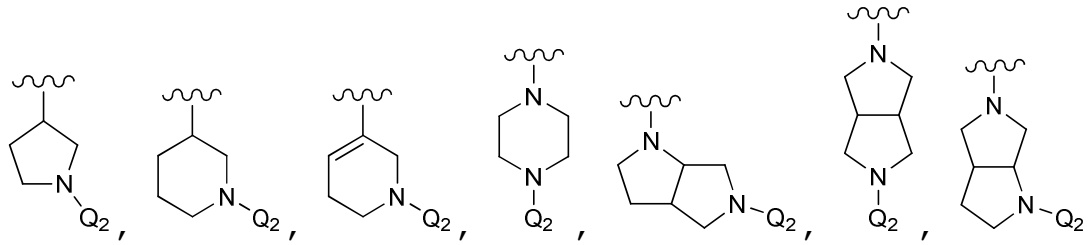
(i)  o  ;

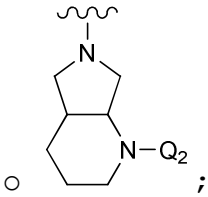
(ii)  ,  ,  ,  ,  ,

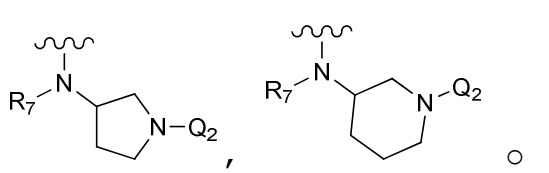




(iii) 

(iv) 



(v) 

(vi) -CHR_8(piridinilo), en donde cada piridinilo está sustituido con R_6 y R_9;

Q_1 es $-NR_7Q_2$, $-CR_{10}R_{10}NR_7Q_2$, $-C(O)NR_7$(alquilo C_{1-4} sustituido con cero o 1 R_{11}), $-CH=C(CN)S(O)_2CH_3$, -

$S(O)_2CH=CR_{10}R_{10}$, $-NR_7$(diclorotriazinilo), $-NR_7$(quinazolin-4-ilo sustituido con cero o 1 R_{11}), 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo o un grupo cíclico seleccionado de 1*H*-pirrol-2(5*H*)-on-1-ilo, isoindolin-1-on-2-ilo, quinazolin-4(3*H*)-on-3-ilo y quinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion-3-ilo, cada grupo cíclico sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de F, Cl, $-CH_3$, -CN y $-OCH_3$;

Q_2 es -CN, -C(O)(alquilo C_{1-4} sustituido con cero o 1 R_{11}), -C(O)(cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero o 1 R_{11}), -C(O)(cicloalquenilo C_{5-6}), $-C(O)CR_{10}=CR_{10}R_{10}$, $-C(O)C(R_{10})=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, -C(O)C≡C(hidroxialquilo C_{1-3}), -C(O)C≡C(fenilo), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CHR_{10}$;

R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12};

R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12};

siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12};

R_3 es H, F, Cl, $-CH_3$ o -CN;

R_4 es H, F, -OH, -O(alquilo C_{1-4}), -O(alquil C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-2}), $-O(CH_2)_{1-3}$(fenilo), $-O(CH_2)_{1-3}$(metoxifenilo) u $-O(CH_2)_{1-3}$(morfolinilo);

R_5 es H, F, Cl o $-CH_3$;

R_6 es H, F, Cl, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3};

R_7, en cada aparición, es, de modo independiente, H, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo;

R_8 es H o alquilo C_{1-4};

R_9 es $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv CH$ o $-C\equiv CCH_3$;

R_{10}, en cada aparición, es, de modo independiente, H o $-CH_3$;

R_{11} es F, Cl, -CN, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}; y

R_{12} es F, Cl, -CN, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde: X es CR_4; y R_1, R_2, R_3, R_4 y A se definen en el primer aspecto.

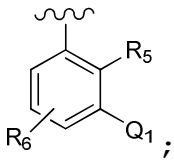
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde: X es N; y R_1, R_2, R_3 y A se definen en el primer aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde: Q_1 es $-NR_7Q_2$, $-CR_{10}R_{10}NR_7Q_2$, $-C(O)NR_7$(alquilo C_{1-4} sustituido con cero o 1 R_{11}), $-CH=CH_2$, $-CH=C(CN)S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH=CR_{10}R_{10}$, $-NR_7$(diclorotriazinilo), $-NR_7$(quinazolin-4-ilo sustituido con cero o 1 R_{11}), 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo o un grupo cíclico seleccionado de 1*H*-pirrol-2(5*H*)-on-1-ilo, isoindolin-1-on-2-ilo, quinazolin-4(3*H*)-on-3-ilo y quinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion-3-ilo, cada grupo cíclico sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de F, Cl, $-CH_3$, -CN y $-OCH_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde: Q_1 es $-NR_7Q_2$, $-CR_{10}R_{10}NR_7Q_2$, -

$S(O)_2CH=CR_{10}R_{10}$, $-NR_7$(diclorotriazinilo), 1*H*-pirrol-2(5*H*)-on-1-ilo o 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo; Q_2 es -CN, $-C(O)$(cicloalquenilo C5-6), $-C(O)CH=CHR_{10}$, $-C(O)CR_{10}=CH_2$, $-C(O)CR_{10}=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_3 es H, F o Cl; R_4, de estar presente, es H o F; y X, R_1, R_2, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que X es CR_4.

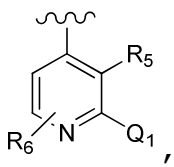
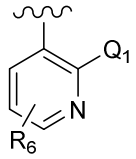
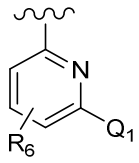
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde: Q_1 es $-NR_7Q_2$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_3 es H, F o Cl; R_4, de estar presente, es H o F; y X, R_1, R_2, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que X es CR_4.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es: 

;

Q_1 es $-NR_7Q_2$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$;

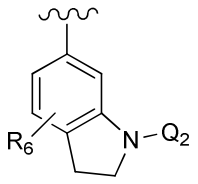
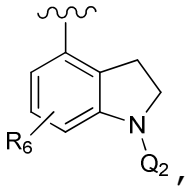
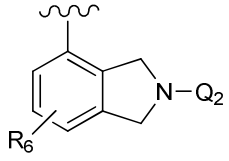
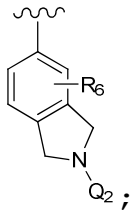
R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4, de estar presente, es H o F; R_5 es H, $-CH_3$, F o Cl; R_6 es H, F, Cl, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}; y R_7 y R_{12} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que X es CR_4.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  o  ;

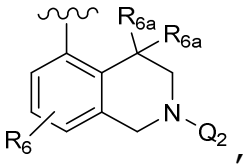
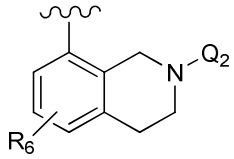
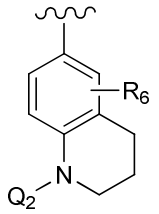
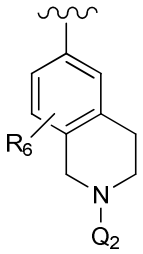
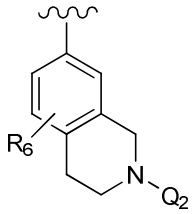
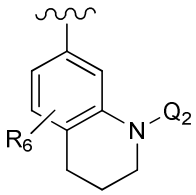
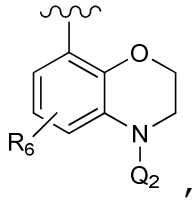
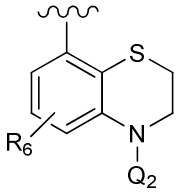
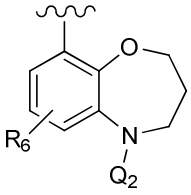
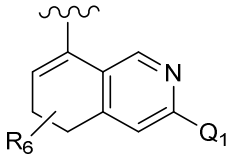
Q_1 es $-CH=CH_2$, $-NR_7Q_2$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 es $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4, de estar presente, es H o F; R_5 es H, $-CH_3$, F o Cl; R_6 es H, F, Cl, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}; y R_7 y R_{12}

se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que X es CR_4.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I)

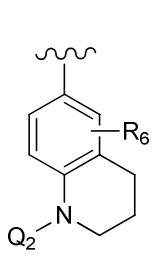
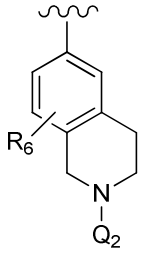
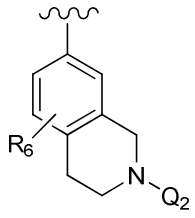
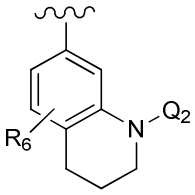
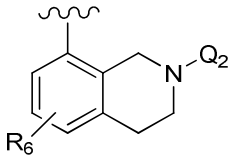
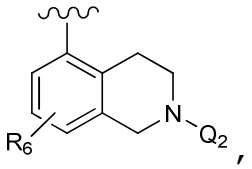
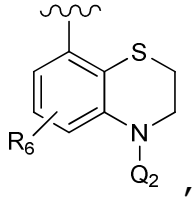
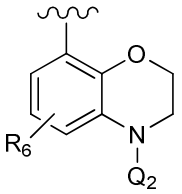
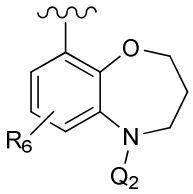
o una de sus sales, en donde A es:  ,  ,  o  ;

Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4, de estar presente, es H o F; R_6 es H, F, Cl, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}; y R_7 y R_{12} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que X es CR_4.

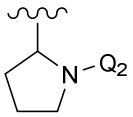
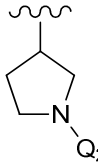
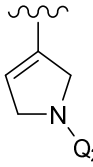
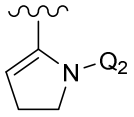
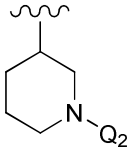
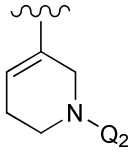
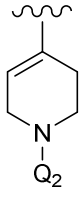
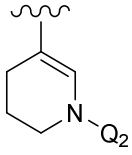
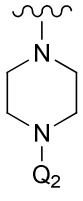
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ;

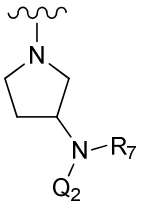
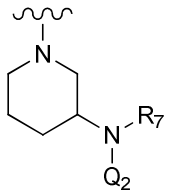
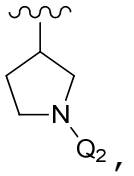
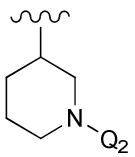
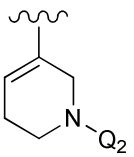
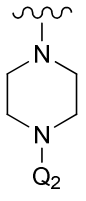
Q_1 es $-CH=CH_2$, $-NR_7Q_2$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; R_6 es H, F, Cl, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}; R_{6a} se define en el primer aspecto; y R_7 y R_{12} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I)

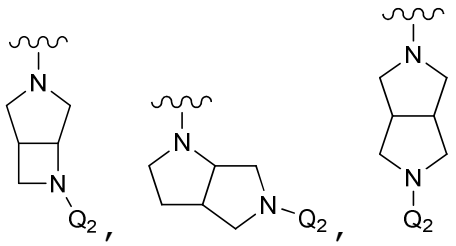
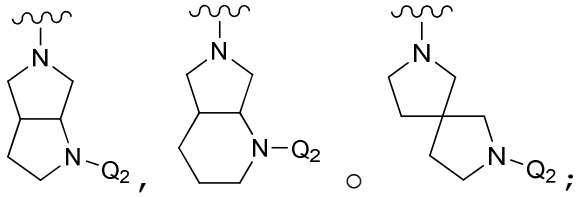
o una de sus sales, en donde A es:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  ;

Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; R_6 es H, F, Cl, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}; y R_7 y R_{12} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ; Q_2 es -C(O)CH=CH_2, -C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)$_2$, -C(O)C≡CR_7, -C(O)C≡C(fenilo), -C(O)C≡C(hidroxialquilo C_{1-3}), -C(O)C≡CSi(CH_3)$_3$ o -S(O)$_2$CH=CH_2; R_1 es H, -CH_3, -CF_3 o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, -CH_3, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea -CH_3; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; cada R_7 es, de modo independiente, H, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo; y R_{12} se define ya sea en el primer aspecto o en el segundo aspecto.

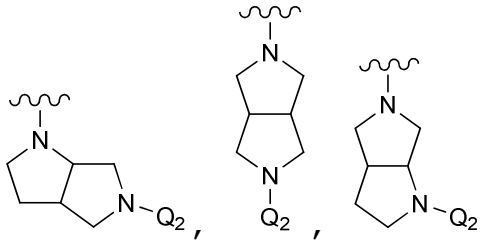
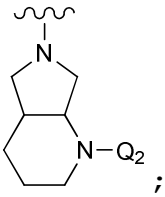
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  ,  ,  ,  , o  ;

Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; cada R_7 es, de modo independiente, H, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo; y R_{12} se define ya sea en el primer aspecto o el segundo aspecto.

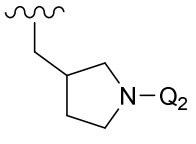
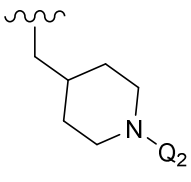
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  , o ;

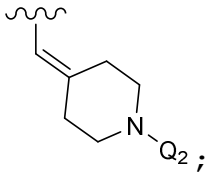
Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también

siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; y R_7 y R_{12} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

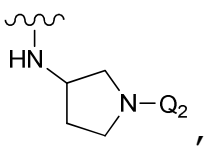
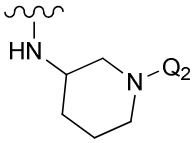
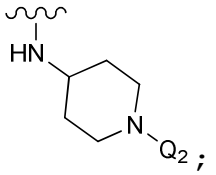
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  o ;

Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; y R_7 y R_{12} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  o

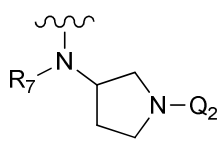
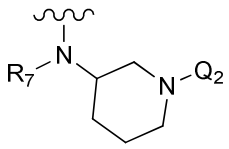
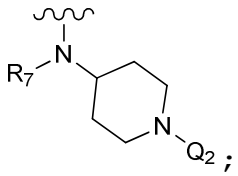


Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; y R_7 y R_{12} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  o 

Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también

siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; y R_7 y R_{12} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,   o ;

Q_2 es $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; cada R_7 es, de modo independiente, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo; y R_{12} se define ya sea en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es $-CHR_8$(piridinilo), en donde cada piridinilo está sustituido con R_6 y R_9; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que

cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H o F; R_6 es H; R_8 es H o alquilo C_{1-4}; R_9 es $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv CH$ o $-C\equiv CCH_3$; y R_{12} se define ya sea en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; y R_3, R_4, R_{12} y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_1 es H, $-CF_3$ o $-CH_3$; y R_2 es H o $-CH_3$: siempre que uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$ o $-CF_3$ y el otro de R_1 y R_2 sea H; y R_3, R_4 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_1 es $-CH_3$ y R_2 es H. También están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_1 es H y R_2 es $-CH_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_1 es $-CH_3$; R_2 es $-CH_3$; y R_3, R_4 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_1 es $-CF_3$; R_2 es $-CH_3$; y R_3, R_4 y

A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_1 es $-CH_3$; R_2 es ciclopropilo; y R_3, R_4 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_1 es 4-fluorofenilo; R_2 es $-CH_3$; y R_3, R_4 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_1 es $-CH_3$; R_2 es 4-fluorofenilo; y R_3, R_4 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_3 es H, F, Cl, I, -CN o $-CH_3$; y R_1, R_2, R_4 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_3 es H o F. También están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 es $-CH_3$.

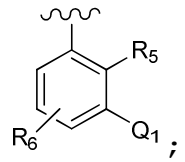
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_3 es H, F o Cl; y R_1, R_2, R_4 y A

se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_3 es H o F. También están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_3 es F, Cl o I; y R_1, R_2, R_4 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_3 es F o Cl. También están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_3 es F.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_4 es H, F, -OH, -O(alquilo C_{1-2}), $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2$(fenilo), $-OCH_2$(metoxifenilo) u $-OCH_2$(morfolinilo); y R_1, R_2, R_3 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_4 es H o F. También están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea

$-CH_3$; y R_3 es H o F.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ;

R_5 es H, F o $-CH_3$; y R_1, R_2, R_3, R_4 y R_6 se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_6 es H. También están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H o F; R_4 es H o F; R_6 es H; y R_{12} se define ya sea en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_6 es H o F; y R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_6 es H. También están incluidos los compuestos en los que R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H o F; R_4 es H o F; R_5 es H, F o $-CH_3$; R_6 es H o F;

y R_{12} se define ya sea en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_7, en cada aparición, es, de modo independiente, H o alquilo C_{1-2}; y R_1, R_2, R_3, R_4 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es $-CHR_8$(piridinilo), en donde cada piridinilo está sustituido con R_6 y R_9; R_8 es H o $-CH_3$; y R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y R_9 se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H o F; R_4 es H o F; R_5 es H, F o $-CH_3$; R_6 es H; R_9 es $-CH=CH_2$ o $-C\equiv CCH_3$; y R_{12} se define ya sea en el primer aspecto o el segundo aspecto.

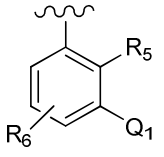
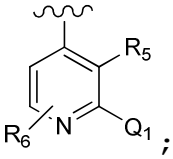
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es $-CHR_8$(piridinilo), en donde cada piridinilo está sustituido con R_6 y R_9; R_9 es $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$ o $-C\equiv CCH_3$; y R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 y R_8 se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_9 es $-CH=CH_2$ o $-C\equiv CCH_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I)

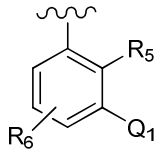
o una de sus sales, en donde R_{11} es F, Cl, -CN, $-CF_3$ o alcoxi C_{1-3}; y R_1, R_2, R_3, R_4 y A se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_{11} es F o -CN.

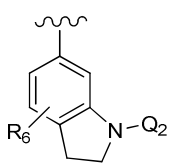
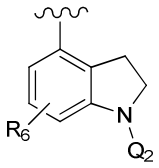
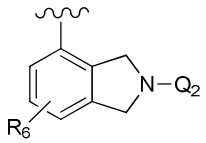
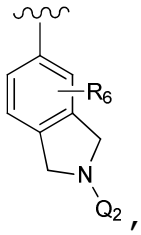
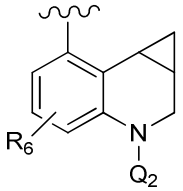
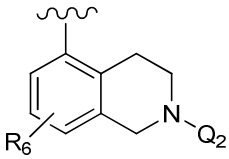
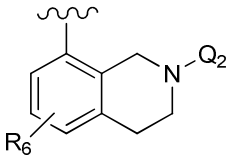
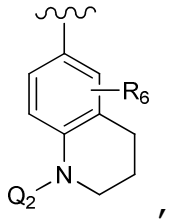
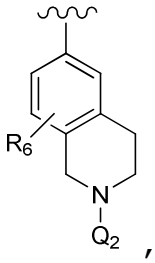
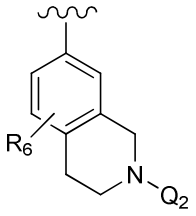
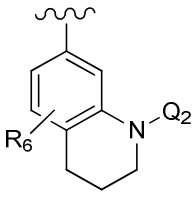
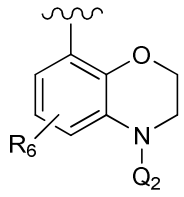
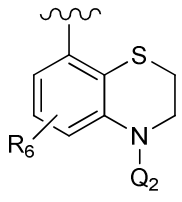
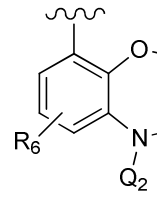
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea fenilo sustituido con cero o 1 R_{12} y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H, F, -OH, -O(alquilo C_{1-2}), $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2$(fenilo), $-OCH_2$(metoxifenilo) u $-OCH_2CH_2$(morfolinilo); R_5 es H, F o $-CH_3$; R_6 es H o F; R_7 es H o alquilo C_{1-3}; R_8 es H o $-CH_3$; R_9 es $-CH=CH_2$ o $-C\equiv CCH_3$; Q_1 es $-N(CH_3)C(O)CH=CH_2$, $-N(CH_3)S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)NHCH_2CN$, $-C(CH_3)_2NHS(O)_2CH=CH_2$, $-CH_2NHC(O)CH=CH_2$, $-CH_2NHS(O)_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH_2CN$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH=CH_2$, $-NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $-NHC(O)CH=C(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH=CHCH_3$, $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, -NHC(O)(ciclohexenilo), -NHC(O)(ciclopropilo), -NHC(O)(cianociclopropilo), $-NHS(O)_2CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-CH=C(CN)S(O)_2CH_3$, -NH(diclorotriazinilo), -NH(fluoroquinazolin-4-ilo), 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo o un grupo cíclico seleccionado de 1*H*-pirrol-2(5*H*)-on-1-ilo, isoindolin-1-on-2-ilo, quinazolin-4(3*H*)-on-3-ilo y quinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion-3-ilo, cada grupo cíclico sustituido con cero a dos

sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de F, Cl, $-CH_3$, -CN y $-OCH_3$; Q_2 es -CN, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-C(O)C\equiv CCH_2CH_3$, $-C(O)C\equiv CCH_2CH_2CH_3$, $-C(O)C\equiv C(CH_3)_2OH$, $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$, $-C(O)C\equiv C$(ciclopropilo) o $-C(O)C\equiv C$(fenilo); y A y R_{12} se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

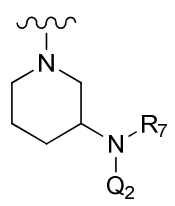
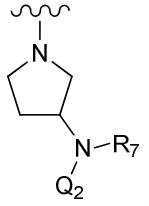
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  o  ;

R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o 4-fluorofenilo; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o 4-fluorofenilo; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea 4-fluorofenilo y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H, F o Cl; R_4 es H, F, -OH, -O(alquilo C_{1-2}), $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2$(fenilo) u $-OCH_2$(morfolinilo); R_5 es H, F o $-CH_3$; R_6 es H; y Q_1 es $-N(CH_3)C(O)CH=CH_2$, $-N(CH_3)S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)NHCH_2CN$, $-C(CH_3)_2NHS(O)_2CH=CH_2$, $-CH_2NHC(O)CH=CH_2$, $-CH_2NHS(O)_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH_2CN$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH=CH_2$, $-NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $-NHC(O)CH=C(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH=CHCH_3$, $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-NHC(O)$(ciclohexenilo), $-NHC(O)$(ciclopropilo), $-NHC(O)$(cianociclopropilo), $-NHS(O)_2CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-CH=C(CN)S(O)_2CH_3$, -NH(diclorotriazinilo), -NH(fluoroquinazolin-4-ilo), 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo o un grupo cíclico seleccionado de 1*H*-pirrol-2(5*H*)-on-1-ilo,

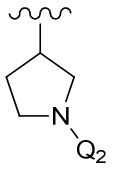
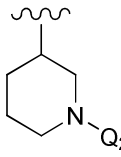
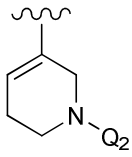
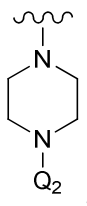
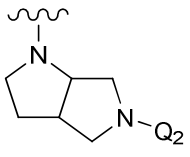
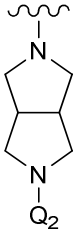
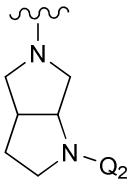
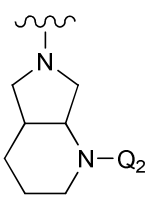
isoindolin-1-on-2-ilo, quinazolin-4(3*H*)-on-3-ilo y quinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion-3-ilo, cada grupo cíclico sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de F, Cl, $-CH_3$, -CN y $-OCH_3$. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que A es  .

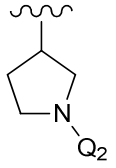
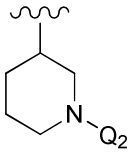
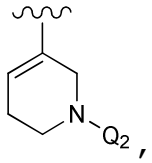
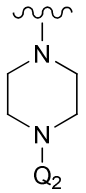
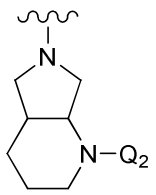
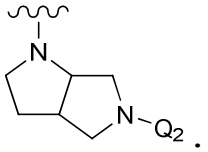
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o 4-fluorofenilo; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o 4-fluorofenilo; siempre que cero o uno de R_1 y

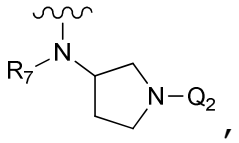
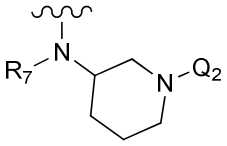
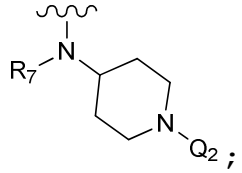
R_2 sea 4-fluorofenilo y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H o F; R_4 es H o F; R_6 es H o F; y Q_2 es -CN, $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CCH_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_3 es F.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  o  ;

R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o 4-fluorofenilo; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o 4-fluorofenilo; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea 4-fluorofenilo y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H o F; R_4 es H o F; R_7 es H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$; y Q_2 es -CN, $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-C(O)C\equiv CCH_2CH_3$, $-C(O)C\equiv CCH_2CH_2CH_3$, $-C(O)C\equiv C(CH_3)_2(OH)$, $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$, $-C(O)C\equiv C$(ciclopropilo), $-C(O)C\equiv C$(fenilo) o $-S(O)_2CH=CH_2$.

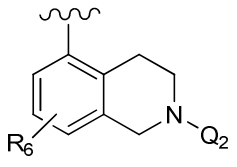
Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  ;

R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o 4-fluorofenilo; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o 4-fluorofenilo; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea 4-fluorofenilo y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es H o F; R_4 es H o F; y Q_2 es $-CN$, $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)C\equiv CCH_3$ o $-S(O)_2CH=CH_2$. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que A es:  ,  ,  ,  ,  o  .

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es:  ,  o  ;

R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o 4-fluorofenilo; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o 4-fluorofenilo; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea 4-fluorofenilo y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 es $-CH_3$; R_3 es H o F; R_4 es H o F; R_7 es H; y Q_2 es $-CN$, $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ o $-S(O)_2CH=CH_2$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde A es $-CHR_8$(piridinilo), en donde cada piridinilo está sustituido con R_6 y R_9; R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$ o 4-fluorofenilo; y R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo o 4-fluorofenilo; siempre que cero o uno de R_1 y R_2 sea 4-fluorofenilo y también siempre que al menos uno de R_1 y R_2 sea $-CH_3$; R_3 es F; R_4 es H o F; R_6 es H; R_8 es H o $-CH_3$; y R_9 es $-CH=CH_2$ o $-C\equiv CCH_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde: X es N; R_1 es $-CH_3$; R_2 es $-CH_3$; R_3 es H, -CN o $-CH_3$; A es 

; y Q_2 es $-C(O)C=CH_2$.

Un compuesto que inhibe una enzima haciéndolo reaccionar con la enzima para formar un enlace covalente puede ofrecer ventajas respecto de un compuesto que no forma tal enlace covalente. (Ver, por ejemplo, Liu, Q. et al., *Chem. Biol.*, 20:146 (2013); Barf, T. et al., *J. Med. Chem.*, 55:6243 (2012); Kalgutkar, A. et al., *Expert Opin. Drug Discov.*, 7:561 (2012); y Garuti, L. et al., *Curr. Med. Chem.*, 18:2981 (2011); y referencias citadas allí). Un compuesto que no forma un enlace covalente se puede disociar de la enzima, liberando la enzima de la inhibición que resulta de su ligación. Tal inhibición reversible puede requerir una concentración relativamente alta y continua del compuesto

inhibidor para accionar el equilibrio de unión hacia una suficiente ocupación de la enzima por el inhibidor para lograr una inhibición enzimática útil. Una mayor concentración del compuesto podría requerir la administración de una mayor dosis del compuesto a un mamífero que necesita de tal inhibición y a una mayor concentración, el inhibidor podría tener efectos no deseados debido a la inhibición de otras enzimas no dirigidas. Tal inhibición fuera del blanco podría incluir toxicidad. Además, se puede requerir una dosificación más frecuente dado que el compuesto inhibidor, después de disociarse de la enzima diana, se puede remover del organismo por metabolismo y/o eliminación, reduciendo la concentración disponible para lograr la inhibición de la enzima diana.

Por el contrario, un inhibidor que forma un enlace covalente con su enzima diana inhibe irreversiblemente la enzima. La inhibición irreversible resultaría de una disociación lenta o despreciable del inhibidor, dado que tal disociación requeriría la ruptura de un enlace covalente. Si la afinidad de tal inhibidor covalente por su enzima diana es suficientemente grande respecto de las afinidades por otras enzimas fuera del blanco, una concentración significativamente menor del inhibidor pude dar como resultado una inhibición útil respecto de una concentración requerida para una inhibición reversible. La menor

concentración podría reducir la probabilidad de una inhibición fuera del blanco no deseada y una potencial toxicidad. Además, si bien el inhibidor covalente puede unirse esencialmente de modo irreversible con la enzima diana, la concentración libre (no ligada) del inhibidor puede volverse extremadamente baja cuando el inhibidor no ligado se retira del organismo por metabolismo y/o eliminación, incluso mientras se mantiene una inhibición enzimática útil. Esto puede reducir la probabilidad de efectos no deseados. Además, si bien la enzima se puede inhibir de forma irreversible, se puede requerir una dosificación menos frecuente para lograr una inhibición de utilidad.

Ciertos grupos funcionales reactivos se pueden unir con un compuesto con buena afinidad por la enzima diana, que permitirá la formación de un enlace covalente con un grupo funcional en la enzima diana. Por ejemplo, un grupo electrofílico tales como un grupo vinílico o acetilénico unido con un grupo extractor de electrones tales como una cetona, amida, sulfona, sulfonamida o un anillo heterocíclico extractor de electrones tales como un anillo piridilo puede reaccionar con un grupo nucleofílico presente en la enzima diana, tales como el grupo tiol o tiolato de un residuo de cisteína, para formar un enlace covalente. Tal reacción puede ser esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas normales. A fin de lograr tal reacción, el compuesto

inhibidor se puede unir con la enzima diana y presentar el grupo electrofílico unido en una orientación espacial correcta para permitir una favorable interacción con el nucleófilo de ataque. Si la orientación no es correcta, el enlace covalente puede no formarse con facilidad y la inhibición irreversible deseada puede no lograrse. En este caso, el compuesto se comportaría como un inhibidor reversible y los beneficios de inhibición irreversible pueden no realizarse. Además, si la orientación del electrófilo en el inhibidor ligado no es apropiada para la reacción con el grupo nucleofílico de la enzima diana, el inhibidor será capaz de disociarse de la enzima diana, dando como resultado una mayor concentración del inhibidor y una mayor probabilidad de que el grupo electrofílico reactivo pueda reaccionar con otros nucleófilos no diana y causar efectos no deseados como toxicidad.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde dicho compuesto se une covalentemente con la enzima Btk.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde Q_1 es $-NR_7Q_2$, $-CR_{10}R_{10}NR_7Q_2$, $-CH=C(CN)S(O)_2CH_3$ o $-S(O)_2CH=CR_{10}R_{10}$; Q_2 es $-C(O)CR_{10}=CR_{10}R_{10}$, $-C(O)C(R_{10})=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ o $-S(O)_2CH=CHR_{10}$; y R_1, R_2, R_3, R_4, A, R_7, R_9 y R_{10} se definen en la primera modalidad.

Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_3 es H, F o Cl; R_4 es H, F, -OH, -O(alquilo C_{1-2}), -$OCH_2CH_2OCH_3$, -OCH_2(fenilo), -OCH_2(metoxifenilo) u -OCH_2CH_2(morfolinilo); R_5 es H, F o -CH_3; R_6 es H o F; R_7 es H o alquilo C_{1-3}; R_8 es H o -CH_3; y R_9 es -$CH=CH_2$ o -$C\equiv CCH_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde Q_1 es -$N(CH_3)C(O)CH=CH_2$, -$N(CH_3)S(O)_2CH=CH_2$, -$C(CH_3)_2NHS(O)_2CH=CH_2$, -$CH_2NHC(O)CH=CH_2$, -$CH_2NHS(O)_2CH=CH_2$, -NHC(O)$CH=CH_2$, -NHC(O)$C(CH_3)=CH_2$, -NHC(O)$CH=C(CH_3)_2$, -NHC(O)$CH=CHCH_3$, -NHC(O)$CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, -NHC(O)(ciclohexenilo), -$NHS(O)_2CH=CH_2$, -$S(O)_2CH=CH_2$ o -$CH=C(CN)S(O)_2CH_3$; y Q_2 es -C(O)$CH=CH_2$, -$S(O)_2CH=CH_2$, -C(O)$CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, -C(O)$C\equiv CH$, -C(O)$C\equiv CCH_3$, -C(O)$C\equiv CCH_2CH_3$, -C(O)$C\equiv CCH_2CH_2CH_3$, -C(O)$C\equiv C(CH_3)_2OH$, -C(O)$C\equiv CSi(CH_3)_3$, -C(O)$C\equiv C$(ciclopropilo) o -C(O)$C\equiv C$(fenilo); y R_1, R_2, R_3, R_4 y A se definen en la primera modalidad. Están incluidos en esta modalidad los compuestos en los que R_3 es H, F o Cl; R_4 es H, F, -OH, -O(alquilo C_{1-2}), -$OCH_2CH_2OCH_3$, -OCH_2(fenilo), -OCH_2(metoxifenilo) u -OCH_2CH_2(morfolinilo); R_5 es H, F o -CH_3; R_6 es H o F; R_7 es H o alquilo C_{1-3}; R_8 es H o -CH_3; y R_9 es -$CH=CH_2$ o -$C\equiv CCH_3$.

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde dicho compuesto es 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (1); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida

(2); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (3); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (4); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (5); (*E*)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (6); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (7); (*E*)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (8); (*E*)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (9); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(3-metilbut-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (10); 2-metil-4-(2-metil-3-(3-metilbut-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (11); 3-metil-4-(2-metil-3-(3-metilbut-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (12); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-propionamidofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (13); 4-(3-(ciclopropancarboxamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (14); 4-(3-(1-cianociclopropancarboxamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (15); (*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (16); 4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (17); 4-(3-(ciclohex-1-encarboxamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (18); 4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (19); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida

(20); 4-(3-((cianometil) carbamoil)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (21); 4-(3-acrilamidofenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (22); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (23); 3-metil-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (24); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (25); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (26); 5-cloro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (27); 3-metil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (28); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (29); 3-metil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (30); 3-metil-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (31); 4-(2-fluoro-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (32); 3-metil-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (33); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (34); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(3-metilen-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (35); 2,3-dimetil-4-(3-(3-metilen-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (36); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (37); 4-(1-

acriloilindolin-6-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (38); 2,3-dimetil-4-(1-(vinilsulfonil)indolin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (39); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamidometil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (40); 4-(3-(acrilamidometil)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (41); 2,3-dimetil-4-(3-(2-(vinilsulfonamido)propan-2-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (42); 4-(2-acrilamidopiridin-4-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (43); 4-(2-acrilamidopiridin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (44); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (45); 4-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (46); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (47); 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (48); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (49); 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (50); 4-(3-((5-fluoroquinazolin-4-il)amino)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (51); 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (52); 4-(3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (53); 4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (54); 4-(3-(6-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida

(55); 4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (56); 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (57); 4-(3-(6-ciano-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (58); 3-metil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (59); 2-metil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (60); 6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (61); 4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (62); 4-(3-(6-ciano-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (63); 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (64); 4-(3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (65); 4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (66); 4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (67); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (68); 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (69); 4-(3-(2-ciano-2-

(metilsulfonil)vinil)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (70); 6-hidroxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (71); 6-etoxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (72); 6-metoxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (73); 6-(benciloxi)-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (74); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-6-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-indol-7-carboxamida (75); 6-(2-metoxietoxi)-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (76); 4-(3-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (77); (*RS*)-2,3-Dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (78); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (79); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (80); (*R*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (81); 4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (82); 4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (83); (*S*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (84); (*R*)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (85); 4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-

indol-7-carboxamida (86); (*R*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (87); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (88); (*S*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (89); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (90); 4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (91); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (92); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (93); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (94); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (95); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (96); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (97); *cis*-4-(5-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (98); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (99); (*S*)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (100); 4-(2-acriloilisoindolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (101); (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

carboxamida (102); (*RS*)-2,3-dimetil-4-((1-propioloilpirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (103); (*RS*)-4-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (104); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilpropiolamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (105); 2,3-dimetil-4-((1-propioloilpiperidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (106); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (107); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (108); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(3-fenilpropiolamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (109); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(3-(trimetilsilil)propiolamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (110); (*S*)-4-(3-(4-hidroxi-4-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (111); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (112); (*S*)-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (113); 2,3-dimetil-4-((1-propioloilpiperidin-4-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (114); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (115); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (116); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (117); (*R*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-

7-carboxamida (118); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopirrolidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (119); (*R*)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (120); 4-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (121); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (122); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (123); (*S*,*E*)-4-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (124); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (125); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (126); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (127); (*S*)-5-fluoro-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (128); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (129); (*S*)-4-(3-(*N*-etilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (130); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (131); (*RS*)-4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (132); (*RS*)-4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (133); 4-(2-(but-2-

inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (134); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (135); (*S*)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (136); 4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (137); (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (138); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (139); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)pirrolidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (140); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (141); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)pirrolidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (142); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (143); 2,3-dimetil-4-((1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (144); 2,3-dimetil-4-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (145); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (146); (*S*)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (147); 4-(1-cianopiperidin-3-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (148); 4-(1-cianopirrolidin-3-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (149); (*S*)-4-(3-cianamidopiperidin-1-il)-

5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (150); 4-((1-cianopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (151); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (152); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (153 y 154); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (155 y 156); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (157 y 158); *cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (159 y 160); *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (161 a 164); 4-(5-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (165 y 166); 4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (167 y 168); 4-(2-acriloil-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (169 a 172); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros

simples (173 y 174); 4-(5-(but-2-inoil)hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (175 y 176); 4-(1-(but-2-inoil)hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (177 y 178); *cis*-4-(1-cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (179 y 180); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (181); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (182); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (183 y 184); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (185); (*RS*)-4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (186); 4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (187 y 188); (*RS*)-4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (189); 4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (190 y 191); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (192); (*RS*)-4-(1-acriloilindolin-4-il)-5-fluoro-

2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (193); (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (194); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4] tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (195 y 196); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida (197); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (198 y 199); (*S*)-4-(3-(N-ciclopropilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (200); 4-(4-(but-2-inoil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (201); 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (202); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (203); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (204); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (205 y 206); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (207); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (208); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (209); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (210 y 211); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (212); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (213 y 214); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (215); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (216); (*RS*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (217); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (218 y 219); (*RS*)-4-(1-(but-2-inoil) piperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (220); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (221); 5-fluoro-4-((5-fluoro-6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (222); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (223); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (224); 4-(2-Acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-

c]piridin-7-carboxamida (225); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (226); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (227 y 228); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (229); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il) metil)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (230); 4-(2-acriloil-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (231 y 232); 4-(1-acriloil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (233); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (234); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (235); 4-(1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (236); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (237); 4-(1-(but-2-inoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (238); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, racemato (239); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero A (240); 4-(2-

acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (241); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (242); (R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (243); 4-(6-acriloil-3,6-diazabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (244); 4-(6-(but-2-inoil)-3,6-diazabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (245); 4-(7-acriloil-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (246); 4-(7-(but-2-inoil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (247); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(2-vinilpiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (248); 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxamida (249); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (250); 4-(1-acriloilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (251); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (252); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-vinil-5,6-dihidroisoquinolin-8-il)-1H-indol-7-carboxamida (253); 4-(1-(but-2-inoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (254); 4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-

7-carboxamida (255); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (256); 4-((1-acriloilpiperidin-4-iliden)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (257); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (258); 4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (259); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (260); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-iliden)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (261); 4-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (262); 5-fluoro-4-(3-fluoro-2-vinilpiridin-4-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (263); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero B (264); o 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (265).

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde dicho compuesto es 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (1); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (2); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (3); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (4); 4-(3-

acrilamido-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (5); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (7); (*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (16); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (20); 4-(3-acrilamidofenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (22); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (23); 3-metil-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (24); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (25); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido) fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (26); 5-cloro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (27); 3-metil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (28); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (29); 3-metil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (30); 3-metil-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (31); 4-(2-fluoro-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (32); 3-metil-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (33); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (34); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (38); 2,3-dimetil-4-(1-

(vinilsulfonil)indolin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (39); (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido) piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (78); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (79); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (80); 4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (82); 4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (83); 4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (86); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (88); (*S*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (89); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (92); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (93); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (94); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (95); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (96); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (97); *cis*-4-(5-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (98); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (99); (*S*)-4-

(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (100); (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (102); (*RS*)-2,3-dimetil-4-((1-propioloilpirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (103); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilpropiolamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (105); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (108); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(3-fenilpropiolamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (109); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(3-(trimetilsilil)propiolamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (110); (*S*)-4-(3-(4-hidroxi-4-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (111); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (112); (*S*)-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (113); 2,3-dimetil-4-((1-propioloilpiperidin-4-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (114); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (115); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (116); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (117); (*R*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (118); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopirrolidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (119);

(*R*)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (120); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (123); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (125); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (126); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (127); (*S*)-5-fluoro-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (128); (*S*)-4-(3-(*N*-etilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (130); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (131); (*RS*)-4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (132); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (135); (*S*)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (136); (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (138); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (139); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)pirrolidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (140); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (141); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-

(vinilsulfonamido)pirrolidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (142); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (143); 2,3-dimetil-4-((1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (144); 2,3-dimetil-4-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (145); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (146); (*S*)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (147); (*S*)-4-(3-cianamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (150); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (153 y 154); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (155 y 156); *cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (159 y 160); *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (161 y 164); 4-(5-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (165 y 166); 4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (167 y

168); 4-(2-acriloil-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (170 a 172); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (173 y 174); 4-(1-(but-2-inoil)hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (177 y 178); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (181); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (182); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (183 y 184);5-fluoro-2,3-dimetil-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (185); (*RS*)-4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (186); 4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómero simple (188); (*RS*)-4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (189); 4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómero simple (191); (*RS*)-4-(1-acriloilindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (193); (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

carboxamida (194); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (195 y 196); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida (197); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómero simple (199); (*S*)-4-(3-(N-ciclopropilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (200); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (204); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómero simple (206); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (207); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (208); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (209); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómero simple (211); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (212); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómero

simple (213); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (215); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (216); (*RS*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (217); o 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómero simple (219).

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_3 es F y dicho compuesto es 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (3); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido) fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (26); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (37); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (88); (*S*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (89); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (92); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (95); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (96); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (97); *cis*-4-(5-

acriloilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (98); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (99); (*S*)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (100); 4-(2-acriloilisoindolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (101); (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (102); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (122); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (123); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (125); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (126); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (127); (*S*)-5-fluoro-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (128); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (129); (*S*)-4-(3-(*N*-etilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (130); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (131); (*RS*)-4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (132); (*RS*)-4-(2-

(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (133); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (134); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (135); (*S*)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (136); 4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (137); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (146); (*S*)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (147); (*S*)-4-(3-cianamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (150); 4-((1-cianopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (151); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (152); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (153 y 154); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (155 y 156); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (157 y 158); *cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-

indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (159 y 160); *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (161 a 164); 4-(5-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (165 y 166); 4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (167 y 168); 4-(2-acriloil-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (169 a 172); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (173 y 174); 4-(5-(but-2-inoil) hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (175 y 176); 4-(1-(but-2-inoil)hexahidropirrolo [3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (177 y 178); *cis*-4-(1-cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (179 y 180); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (181); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (182); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (183

y 184); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (185); (*RS*)-4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (186); 4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (187 y 188); (*RS*)-4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (189); 4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (190 y 191); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (192); (*RS*)-4-(1-acriloilindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (193); (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (194); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4] tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (195 y 196); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida (197); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (198 y 199); (*S*)-4-(3-(N-ciclopropilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (200); 4-(4-(but-2-inoil)piperazin-1-il)-5-

fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (201); 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (202); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (203); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (204); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (205 y 206); o 4-(1-acriloilindolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (207);

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_3 es F y dicho compuesto es (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (212); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (213 y 214); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (215); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (216); (*RS*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (217); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (218 y 219); (*RS*)-4-(1-

(but-2-inoil) piperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (220); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (221); o 5-fluoro-4-((5-fluoro-6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (222).

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_3 es F y dicho compuesto es (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (223); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (230); 4-(2-acriloil-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (231 y 232); 4-(1-acriloil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (233); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (234); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (235); 4-(1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (236); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (237); 4-(1-(but-2-inoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (238); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (242); (R)-4-(3-(but-2-inamido) piperidin-1-

il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (243); 4-(6-acriloil-3,6-diazabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (244); 4-(6-(but-2-inoil)-3,6-diazabiciclo[3,2,0]heptan-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (245); 4-(7-acriloil-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (246); 4-(7-(but-2-inoil)-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (247); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(2-vinilpiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (248); 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxamida (249); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (250); 4-(1-acriloilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (251); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (252); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-vinil-5,6-dihidroisoquinolin-8-il)-1H-indol-7-carboxamida (253); 4-(1-(but-2-inoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (254); 4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (255); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (256); 4-((1-acriloilpiperidin-4-iliden)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-

indol-7-carboxamida (257); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (258); 4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (259); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (260); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-iliden)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (261); 4-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (262); o 5-fluoro-4-(3-fluoro-2-vinilpiridin-4-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (263).

Una modalidad proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en donde R_3 es Cl y dicho compuesto es 5-cloro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (27); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, racemato (239); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero A (240); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero B (264); o 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (265).

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o sus atributos esenciales. Esta invención comprende todas las combinaciones

de los aspectos y/o modalidades de la invención observadas en la presente. Se entiende que todas y cada una de las modalidades de la presente invención se puedan tomar junto con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. También se ha de entender que cada elemento individual de las modalidades se combina con todos y cualquier otro elemento de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional.

Definiciones

Las características y ventajas de la invención pueden ser más fácilmente comprendidas por los expertos en el arte después de leer la siguiente descripción detallada. Se ha de apreciar que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen con anterioridad y con posterioridad en el contexto de modalidades separadas, también se puedan combinar para formar una modalidad simple. Por el contrario, también se pueden combinar varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una modalidad simple, de modo de formar subcombinaciones de ellos. Las modalidades identificadas en la presente como ejemplares o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

A menos que se establezca otra cosa específicamente en la presente, las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, “un” y “una” puede

referirse a uno o uno o varios.

Como se usa en la presente, la frase “los compuestos” se refiere a al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) incluye un compuesto de la fórmula (I) y dos o más compuestos de la fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se asume que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Las definiciones establecidas en la presente tienen precedencia respecto de las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en la presente por referencia.

A continuación, se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos cuando se usan a lo largo de la descripción (a menos que se limiten de otro modo en instancias específicas) ya sea de modo individual o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la descripción, sus grupos y sustituyentes pueden ser seleccionados por un experto en el campo para proporcionar restos estables y los compuestos.

De acuerdo con una convención usada en el arte,  se usa en fórmulas estructurales en la presente para representar

el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente con el núcleo o la estructura central.

El término "alquilo" como se usa en la presente se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que contiene, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (*por ejemplo*, n-propilo e i-propilo), butilo (*por ejemplo*, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y *t*-butilo) y pentilo (*por ejemplo*, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con mayor especificidad la cantidad de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C_{1-4}" denota grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

El término "hidroxialquilo" se refiere a grupos alquilo saturados tanto de cadena ramificada como lineal con uno o varios grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ e hidroxialquilo C_{1-4}. "Hidroxialquilo C_{1-4}" pretende incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3 y C_4 sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo.

Como se usa en la presente, "alquileno" se refiere a un

radical alquilo bivalente que tiene la fórmula general -$(CH_2)_n$-, donde n es 1 a 10. Los ejemplos no limitativos incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. Por ejemplo, "alquileno C_{1-6}" denota grupos alquileno de cadena lineal y ramificada con uno a seis átomos de carbono. Además, por ejemplo, "alquileno C_{0-4}" denota un enlace y grupos alquileno de cadena lineal y ramificada con uno a cuatro átomos de carbono.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo derivado de una molécula hidrocarbonada no aromática monocíclica o policíclica por remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con mayor especificidad la cantidad de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo particular. Por ejemplo, "cicloalquilo C_{3-6}" denota grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

El término "cicloalquenilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico con 1 enlace doble. Por ejemplo, "cicloalquenilo C_{5-6}" denota ciclopentenilo y ciclohexenilo.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son apropiados, dentro del alcance del juicio médico pertinente, para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una razonable relación de riesgo/beneficio.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede emplear para proporcionar los compuestos de la fórmula (I) como sólidos amorfos.

Determinados compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también se hallan dentro de los alcances de esta invención. A menos que se indique otra cosa, se entiende que una referencia a un compuesto inventivo incluye las referencias a su forma libre y a sus sales. El término “sal(es)” designa sales de ácido formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, las sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables), como por ejemplo, sales cuyo anión no contribuye de manera significativa a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en etapas de aislación o de purificación que pueden emplearse

durante la preparación, y que por lo tanto están incluidas dentro de los alcances de la invención. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de ácido tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o con ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en la

presente), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

También debe entenderse que los solvatos (por ejemplo, los hidratos) de los compuestos de la fórmula (I) también se hallan dentro de los alcances de la presente inversión. El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de la fórmula (I) con una o más moléculas de solvente, tanto orgánico como inorgánico. La asociación física incluye la ligación por hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislación, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente son incorporadas en la retícula cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" abarca tanto la fase de la solución como los solvatos aislables. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. En el arte previo se conocen métodos de solvatación.

En el arte previo se conocen diversas formas de profármacos, y los mismos han sido descritos en

a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press (1996);

b) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);

c) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp.

113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); y

d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

Además, con posterioridad a su preparación, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser aislados y purificados de manera de obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99% de un compuesto de la fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que es seguidamente utilizado o formulado como se describe en la presente. Los compuestos "sustancialmente puros" de la fórmula (I) también se hallan incluidos dentro de los alcances de la presente invención.

Las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" tienen por objeto indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir la aislación hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reactivos, y para su formulación de manera de obtener el agente terapéutico eficaz. La presente invención tiene por objeto incluir estados compuestos.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención sólo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes

activos que son efectivos para actuar como un inhibidor de la Btk, o efectivos para tratar o provenir estados de enfermedad autoinmunes y/o inflamatorios y/o proliferativos, tales como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoidea.

Tal como se utiliza en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir que se presente el estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero todavía no se le ha diagnosticado como potador del estado de enfermedad; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir detener su desarrollo, y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir causar la regresión del estado de enfermedad.

Los compuestos de la presente invención están destinados a incluir la totalidad de los isótopos de átomos que se presenten en los compuestos de la presente. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A título de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos del carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. En términos generales, los compuestos isotópicamente etiquetados de la invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas de los expertos

mediante procesos análogos a los descritos en la presente, utilizándose un adecuado reactivo isotópicamente etiquetado en lugar del reactivo no etiquetado que se utilizaría en otro caso. Por ejemplo, el metilo ($-CH_3$) también incluye grupos metilo deuterados tales como $-CD_3$.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado para la condición que debe ser tratada, que puede depender de la necesidad de un tratamiento sitio-específico o de una cantidad del compuesto de la fórmula (I) que debe ser entregada.

Dentro de los alcances de la presente invención también se incluye una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) y uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (que en la presente reciben la denominación común de materiales “portadores”), y si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica adaptada para esta vía, y en una dosis que sea efectiva para el tratamiento previsto. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, mucosal, o parenteral lo que incluye las vías intravascular, intravenosa, intraperitoneal,

subcutánea, intramuscular e intrasternal en formulaciones de dosis unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos, convencionales y farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el portador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente de lubricación, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente de desintegración tal como crospovidona. La mezcla portadora puede introducirse en una cápsula de gelatina o ser comprimida de manera de obtener un comprimido. La composición farmacéutica puede administrarse como una forma de dosificación oral o como una infusión, por ejemplo.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión, o líquido. Es preferible que la composición farmacéutica esté hecha en la forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser provista como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 1.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg, y más preferiblemente aun de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano o para otro mamífero puede variar ampliamente en función de las condiciones del

paciente y de otros factores, pero puede determinarse mediante métodos rutinarios.

Cualquier composición farmacéutica considerada en la presente puede ser entregada por ejemplo, por vía oral mediante cualquier preparado oral adecuada y adecuada. Los ejemplos de preparados orales incluyen sin limitación, comprimidos, pastillas, pastillas succionables, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. La composición farmacéutica destinada a la administración oral puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos en el arte previo para proveer preparados farmacéuticos destinados a la administración oral. A efectos de proveer preparados farmacéuticamente aceptables para el paladar, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener por lo menos un agente seleccionado de entre agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes de coloración, demulcentes, antioxidantes y agentes de conservación.

Por ejemplo, es posible preparar un comprimido mezclando entre sí por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un excipiente no tóxico, farmacéuticamente aceptable, adecuado para la producción de comprimidos. Los ejemplos de excipientes incluyen sin limitación, diluyentes inertes tales como por ejemplo, carbonato de calcio,

carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, y fosfato de sodio, agentes de granulación y de desintegración tales como por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz, y ácido algínico, agentes aglutinantes tales como por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, y acacia; y agentes de lubricación tales como por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Adicionalmente, un comprimido puede estar sea sin recubrir, o ser recubierto mediante técnicas conocidos para enmascarar el mal gusto de un fármaco de gusto desagradable, o para retardar la desintegración y absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal con lo cual se prolongan los efectos del ingrediente activo durante un mayor período de tiempo. Los ejemplos de materiales enmascaradores del gusto, solubles en agua, incluyen sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los ejemplos de materiales retardadores incluyen sin limitación celulosa de etilo y acetato butirato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un diluyente sólido inerte tal como por ejemplo, carbonato de calcio, fósforo de calcio y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de la fórmula

(I) con por lo menos un portador soluble en agua, tal como por ejemplo, polietilenglicol, y por lo menos un medio aceitoso, tal como por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida, y aceite de oliva.

Es posible preparar una suspensión acuosa por ejemplo, mezclando por lo menos un compuesto de la fórmula (I) con por lo menos un excipiente adecuado para la preparación de una suspensión acuosa. Los ejemplos de excipientes adecuados para la preparación de una suspensión acuosa incluyen sin limitación por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, y, goma de acacia, agentes de dispersión o humectantes tales como por ejemplo, un fosfátido de presentación natural, por ejemplo, lecitina, productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como por ejemplo, estearato de polioxietileno, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales

como por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener por lo menos un agente de conservación, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; por lo menos un agente de coloración, por lo menos un agente saborizante y/o por lo menos un agente endulzante, lo que incluye sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartame.

Las suspensiones aceitosas pueden prepararse por ejemplo, suspendiendo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) en sea un aceite vegetal tal como por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de coco, o en un aceite mineral tal como por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión aceitosa también puede contener por lo menos un agente de espesamiento tal como por ejemplo, cera de abejas, parafina dura y alcohol cetílico. A efectos de proveer una suspensión aceitosa aceptable para el paladar, es posible añadir a la suspensión acuosa por lo menos uno de los agentes endulzantes ya anteriormente descritos con anterioridad y/o por lo menos un agente saborizante. Una suspensión aceitosa puede además contener por lo menos un agente de conservación lo que incluye sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse por ejemplo, mezclando conjuntamente por lo menos un compuesto de

la fórmula (I) con por lo menos un agente de dispersión y/o humectantes, por lo menos un agente de suspensión, y/o por lo menos un agente de conservación. Los agentes de dispersión, agentes humectantes, y agente de suspensión, adecuados, son como ya se describió con anterioridad. Los ejemplos de agentes de conservación incluyen sin limitación, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener por lo menos un excipiente, lo que incluye, sin limitación, por ejemplo, agentes endulzantes, agentes saborizantes y agentes colorantes.

Es posible preparar una emulsión de por lo menos un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, como una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden los compuestos de la fórmula (I) puede estar constituida de ingredientes conocidos, de una manera conocida. La fase oleosa puede ser provista sin limitación, por ejemplo, por un aceite vegetal tal como por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral tal como por ejemplo, parafina líquida, y sus mezclas. Si bien la fase puede comprender meramente un emulsionante, también puede comprender una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o con un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen sin limitación fosfátidos de presentación natural, por ejemplo,

lecitina de soja; ésteres parciales derivados de ácidos grasos y de anhídrido de hexitol, tales como por ejemplo, monooleato de sorbitano; y los productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Es preferible que haya un emulsionante hidrofílico incluido junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, él o los emulsionantes con o sin el o los estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera juntamente con el aceite y la grasa constituye la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase aceitosa dispersa de las formulaciones cremosas. Una emulsión también puede contener un agente endulzante, un agente saborizante, un agente de conservación y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para ser utilizados en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol estearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en el estado de la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden ser entregados por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, y/o intramuscular mediante cualquier forma inyectable

farmacéuticamente aceptable y adecuada. Los ejemplos de formas inyectables incluyen sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y solventes aceptables, tales como por ejemplo, agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónico, microemulsiones estériles de aceite en agua, y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones inyectables isotónicas estériles, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones puede prepararse a partir de polvos o gránulos estériles utilizando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones destinadas a la administración oral o mediante la utilización de otros agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión, adecuados. Los compuestos pueden ser disueltos en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto, y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en el arte de la farmacología. El ingrediente activo también puede ser administrado por inyección como una composición con vehículos portadores adecuados que incluyen solución salina, de dextrosa, o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®);

solubilización con cosolventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (por ejemplo, Tween 80).

El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, y la solución de cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente se utilizan aceites estériles fijos como un solvente o medio de suspensión. Para esta finalidad puede utilizarse cualquier aceite blando fijo, lo que incluye los mono- o diglicéridos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido acético encuentran una utilización en la preparación de inyectables.

Es posible preparar una microemulsión inyectable de aceite en agua, por ejemplo: 1) disolviendo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) en una fase aceitosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) combinando la fase acuosa que contiene la fórmula (I) con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación de manera de formar una microemulsión.

Es posible preparar una suspensión acuosa u oleaginosa de acuerdo con métodos ya conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, es posible preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o solvente no

tóxicos, parenteralmente aceptables, tal como por ejemplo, 1.3-butanodiol; y es posible preparar una suspensión oleaginosa estéril con un solvente o medio de suspensión no tóxicos, aceptables, tal como por ejemplo, aceites estériles fijos estériles, por ejemplo, mono- o diglicéridos; y ácidos grasos, tales como por ejemplo, ácido oleico.

Los portadores, adyuvantes, y vehículos, farmacéuticamente aceptables, que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen sin limitación: intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de entrega de fármaco autoemulsionantes (SEDDS) tales como el d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, agentes tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéuticas tales como los Tweens, aceite de castor polietoxilado tal como CREMOPHOR® surfactant (BASF), u otras matrices de entrega poliméricas similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido ascórbico, sorbato de potasio, mezclas glicéridas parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio,

poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas tales como la alfa-, beta-, y gamma-ciclodextrina, o sus derivados químicamente modificados tales como las hidroxiaquilciclodextrinas, que incluyen las 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden utilizarse de manera ventajosa a efectos de reforzar la entrega de los compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden ser procesados de acuerdo con métodos convencionales de farmacología de manera de producir agentes de uso médico para ser administrados a pacientes, lo que incluyen seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como la esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como agentes de conservación, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Adicionalmente es posible preparar comprimidos y píldoras provistos de recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes tales como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes o perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una condición de

enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención, dependen de una variedad de factores que incluyen la edad, peso corporal, sexo, condición médica del sujeto, tipo de enfermedad, gravedad de la enfermedad, vía y frecuencia de la administración, y compuesto particular utilizado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar en términos amplios, pero se la puede determinar de manera rutinaria mediante métodos estándar. Puede ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0.0025 y aproximadamente 50 mg/k de peso corporal, y más preferiblemente aun de entre aproximadamente 0.005 a 10 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en de 1 a 4 dosis por día. Otros regímenes de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por cada ciclo de dos días.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención son habitualmente combinados con uno o más adyuvantes adecuados para vía de administración indicada. Si se administra por vía oral, los compuestos puede ser mezclados con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres celulósicos de ácidos alcanoicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales sódicas y cálcicas de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y

seguidamente se los prepara en forma de comprimidos o cápsulas para su administración adecuada. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede estar provista en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado entre cualquier portador, adyuvante, y vehículo, farmacéuticamente aceptables. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de la fórmula (I) descrito en la presente, o uno de sus profármacos, y un portador, adyuvante o vehículo, farmacéuticamente aceptables.

Utilidad

Los compuestos de la invención modulan la actividad de las cinasas, lo que incluye la modulación de la Btk. Otros tipos de actividad de cinasa que pueden ser moduladas por los compuestos de la presente invención incluyen sin limitación la familia Tec de las cinasas, tales como BMX, Btk, ITK, TXK y Tec, y sus mutantes.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con la modulación de la actividad de las cinasas, y particularmente con la inhibición selectiva de la actividad de la Btk. Tales condiciones incluyen las enfermedades mediadas por las

células B en las que los niveles de las citocinas son moduladas como una consecuencia de la señalización intracelular.

Tal como se utiliza en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a una o a ambas de las medidas de respuesta y de prevención, por ejemplo, medidas destinadas a inhibir o retardar la presentación de la enfermedad o trastorno, lograr una reducción total o parcial de los síntomas o estado de enfermedad, y/o para aliviar, ocasionar una mejoría, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de la Btk, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de las condiciones asociadas con las citocinas, lo que incluye sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerante, asma, enfermedad de injerto vs huésped y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y soriasis, trastornos destructivos de los huesos tales como la enfermedad de resorción de los huesos, osteoartritis, osteoporosis y trastornos de los huesos relacionados con mieloma múltiple, trastornos proliferativos tales como la leucemia mielógena aguda y la leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como los

tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles, enfermedades infecciosas tales como sepsis, shock séptico, y shigellosis, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y virales tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, infección por VIH, SIDA y retinitis de CMV.

Más particularmente, las condiciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas con los compuestos inventivos incluyen sin limitación: pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de angustia respiratoria de adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerante, enfermedad de Crohn, soriasis, enfermedad de injerto versus huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis soriátrica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, rubella artritis, sinovitis aguda,

enfermedad de las células β pancreáticas, enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de los neutrófilos, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dermatomiositis, uveítis, enfermedad del anti-factor VIII, espondilitis anquilosante, myasthenia gravis, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociadas a ANCA, dermatomiositis/polimiositis, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de la resorción de los huesos, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infecciones, caquexia secundaria a infección, formación de mieloides, formación de tejido de cicatrices, colitis ulcerante, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, shock séptico, y shigellosis; la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativos causada por lesión traumática, trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles, enfermedades virales que incluyen infección hepática aguda (lo que incluye Hepatitis A, Hepatitis B y Hepatitis C), infección por VIH y retinitis de CMV, SIDA., ARC o enfermedades malignas, y herpes,

apoplejía, isquemia del miocardio, isquemia y accidentes cardiovasculares, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de shock térmico, condiciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2, y pénfigo vulgar.

Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la condición es seleccionada entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerante, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoidea, soriasis, espondilitis anquilosante, artritis soriática, pemphigus vulgaris y esclerosis múltiple. Como alternativa, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la condición es seleccionada entre las lesiones por reperfusión de isquemia, lo que incluyen las lesiones por reperfusión de isquemia cerebral que surgen de apoplejía y las lesiones por reperfusión isquémica cardíaca que surge de infarto de miocardio. Otro método preferido es uno en la condición es mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de Btk de la presente invención inhiben El término de las proteínas proinflamatorios inducibles tales como la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2), que también lleva la denominación de ciclooxigenasa 2 (COX 2). Por lo tanto, las condiciones adicionales asociadas con Btk incluyen edema, analgesia,

fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolores causados por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos inventivos también pueden utilizarse para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones de lentivirus, lo que incluye sin limitación el virus de anemia infecciosa de los equinos, o infecciones por retrovirus, lo que incluye el virus de inmunodeficiencia felina, el virus de inmunodeficiencia bovino, y el virus de inmunodeficiencia canino.

Cuando en la presente se utilizan las expresiones "condición asociada con Btk" o "trastorno o condición asociada con Btk", cada una de ellas está destinada a abarcar la totalidad de las condiciones anteriormente identificadas como si se repitiese en su totalidad, como también cualquier otra condición que sea afectada por la actividad de la Btk cinasa.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se la administra sola o en combinación para inhibir la Btk.

En una modalidad se proveen métodos para tratar tales condiciones asociadas con la Btk, que comprende administrar un sujeto que lo necesite por lo menos un compuesto de la fórmula (I). Es posible administrar una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar tales condiciones. Los

métodos de las presente modalidades pueden utilizarse para tratar las condiciones asociadas con la Btk cinasa tales como el tratamiento de trastornos alérgicos y/o de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, los que incluyen, sin limitación. el SLE, artritis reumatoidea, vasculitis múltiples, ITP púrpura trombocitopénica idiopática (ITP,por sus siglas en Inglés), gravis miastenia, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en Inglés), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria de los intestinos, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis inmune, enfermedades de aglutinina fría y caliente, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP, por sus siglas en Inglés), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.

Los métodos para tratar las condiciones asociadas con la Btk cinasa pueden comprender administrar por lo menos un compuesto de la fórmula (I) sólo en combinación con cada uno y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar las condiciones. Es posible administrar cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y de otros agentes terapéuticos adecuados para tratar las condiciones. Por lo tanto, El término “cantidad terapéuticamente efectiva” tiene también por objeto incluir

una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es efectiva para tratar las condiciones asociadas con la Btk cinasa. Es preferible que la combinación de los compuestos sea una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe por ejemplo, en: Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), tiene lugar cuando el efecto (en este caso la inhibición de la Btk) por los compuestos, cuando los mismos son administrados en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se los administra solos como un agente individual. Por lo general, un efecto sinérgico se demuestra con la mayor claridad en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede expresarse en términos de una menor citotoxicidad, un mayor efecto anti-Btk, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Los ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen los corticosteroides, rolipram, calfostina, CSAID (fármacos anti inflamatorios supresores de citocinas), imidazo [1,2-A]quinoxalinas 4-sustituidas divulgados en la Patente US No. 4,200,750; Interleucina -10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como la deoxispergualina (DSG, por sus siglas en Inglés); los fármacos antiinflamatorios no esteroides tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; los esteroides tales como

la prednisona o dexametasona; los agentes antivirales tales como abacavir; los agentes antiproliferantes tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); los fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; los inhibidores de TNF-α tales como tenidap, los anticuerpos anti-TNF o el receptor de TNF soluble, y la rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o sus derivados.

Los agentes terapéuticos adicionales, cuando se los utiliza en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o determinadas de alguna otra manera por la persona con la pericia habitual en el estado de la técnica. En los métodos de la presente invención, tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos inventivos. La presente invención también provee composiciones farmacéuticas capaces de tratar las condiciones asociados con la Btk cinasa, inclusive las condiciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFNγ y TNF-α, como se describe con anterioridad.

Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos distintos de los descritos con anterioridad y pueden formularse, por ejemplo, utilizando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos, convencionales,

como también aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para la administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, agentes de conservación, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en el arte previo de las formulaciones farmacéuticas.

En otra modalidad se proveen los compuestos de la fórmula (I) para su utilización en terapia. En la modalidad presente, el uso terapéutico puede incluir la administración de la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

La presente invención también provee la utilización de los compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de un producto destinado al tratamiento o prevención de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria. En la modalidad presente, la utilización para la fabricación de un medicamento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria.

La presente invención también provee la utilización de los compuestos de la fórmula (1) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de cáncer. La presente modalidad puede incluir la utilización para la fabricación de

un medicamento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o prevención de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria.

Por lo tanto, la presente invención provee además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en el arte previo para la entrega de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una cantidad de factores que se hallan perfectamente dentro de los alcances de la persona con la pericia habitual en el estado de la técnica. Los mismos incluyen sin limitación el tipo y naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía prevista para la obtención de la composición; y la indicación terapéutica a la que se está apuntando. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos, tanto acuosos como no acuosos, como también una variedad de formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales portadores pueden incluir una cantidad de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, estando tales ingredientes activos incluidos en la

formulación por una variedad de razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., como es sabido por las personas expertas en el estado de la técnica. Pueden encontrarse descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables y adecuados, y de factores que intervienen en su selección, en una variedad de fuentes disponibles, tales como por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences,* 17th Edition (1985), incorporado en la presente en su totalidad como referencia.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado para la condición que debe tratarse, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad de fármaco que debe entregarse. Generalmente se prefiere la administración tópica para las enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere el tratamiento sistémico para condiciones cancerosas o precancerosas, a pesar de lo cual se consideran también otras formas de entrega. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o en forma de formulaciones líquidas, lo que incluye jarabes; por vía tópica, tal como en la forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; por vía sublingual, bucal, parenteral; tal como mediante inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intrasternales o mediante técnicas de

infusión (por ejemplo, soluciones o suspensiones inyectables estériles, acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como mediante spray de inhalación; por vía tópica tal como en la forma de una crema o de un ungüento por vía rectal tal como en forma de supositorios, o mediante liposomas. Pueden administrarse formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para su liberación inmediata o para su liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada puede lograrse mediante composiciones farmacéuticas adecuadas, o en particular en el caso de una liberación prolongada, mediante dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Los ejemplos de composiciones para administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Los ejemplos de composiciones para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir un carácter masivo, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un reforzador de la viscosidad, y endulzantes o agentes saborizantes, tales como los que se conocen en el estado de la técnica; comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo,

celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, agentes de extensión, agentes de desintegración, diluyentes y lubricantes, conocidos en el estado de la técnica. Los compuestos inventivos también pueden entregarse por vía oral mediante la administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos, o secados por congelación. Los ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y ciclodextrinas. En las formulaciones también pueden incluirse excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles s (PEG); un excipiente para ayudar en la adhesión mucosal tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), sodio carboximetilcelulosa (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez); y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). Para facilitar la fabricación y la utilización también pueden añadirse lubricantes, agentes de deslizamiento, saborizantes, agentes de coloración y estabilizantes.

Los ejemplos de composiciones para la administración nasal mediante aerosol o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros agentes de conservación adecuados, promotores de la absorción

para reforzar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes de solubilización dispersión conocidos en el estado de la técnica.

Los ejemplos de composiciones para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que puede contener, por ejemplo, diluyentes o solventes no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1.3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, o cualesquiera otros agentes de dispersión o humectación y suspensión, adecuados, lo que incluyen los mono- o diglicéridos sintéticos, y los ácidos grasos, inclusive ácido oleico.

Los ejemplos de composiciones para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal de manera de liberar el fármaco.

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por la persona experta, e incluye ejemplos de cantidades de dosificación para un mamífero de aproximadamente 0.05 a 1,000 mg/kg; de 1-1000 mg/kg; de 1-50 mg/kg; de 5-250 mg/kg; de 250-1000 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, que puede

administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día. Debe entenderse que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto particular puede variar, y dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la condición particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando en la presentación se utilice el término "paciente" dicho término tiene por objeto incluir todos los sujetos, más preferiblemente especies de mamíferos, que sean afectados por la mediación de los niveles de la enzima Btk.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula (I) como se especifican en la sección de "Ejemplos" de abajo, fueron ensayados en uno o varios de los ensayos descritos más abajo.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 10 nM o menos, por ejemplo, de 0.001 a 10 nM, según se mide por el ensayo de

enzimas Btk recombinantes humanas. Con preferencia, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 2 nM y menos, por ejemplo, de 0.001 a 2 nM. Otros compuestos preferidos inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 1.0 nM y menos, por ejemplo, de 0.001 a 1.0 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) tienen potencia útil en la inhibición del flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 250 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 250 nM. Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula (I) tienen potencia en la inhibición del flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana con valores de IC_{50} de 160 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 160 nM; y con valores de IC_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 100 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0.001 a 2 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 500 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 2 nM o menos,

por ejemplo, de 0.001 a 2 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 150 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 150 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 2 nM o menos, por ejemplo, de 0.001 a 2 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 60 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 1 nM y menos, por ejemplo, de 0.001 a 1 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 500 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 1 nM y menos, por ejemplo, de 0.001 a 1 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 150 nM

o menos, por ejemplo, de 0.1 a 150 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, de 0.001 a 1 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 60 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 0,5 nM y menos, por ejemplo, de 0.001 a 0.5 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 500 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 500 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 0,5 nM y menos, por ejemplo, de 0.001 a 0.5 nM, como se mide por medio del ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 150 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 150 nM.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores de IC_{50} de 0.5 nM o menos, por ejemplo, de 0.001 a 0,5 nM, como se mide por medio del

ensayo de enzimas Btk recombinantes humanas e inhiben el flujo de calcio intracelular en células Ramos RA1 B estimuladas con IgM antihumana, con valores de IC_{50} de 60 nM o menos, por ejemplo, de 0.1 a 60 nM.

Métodos de preparación

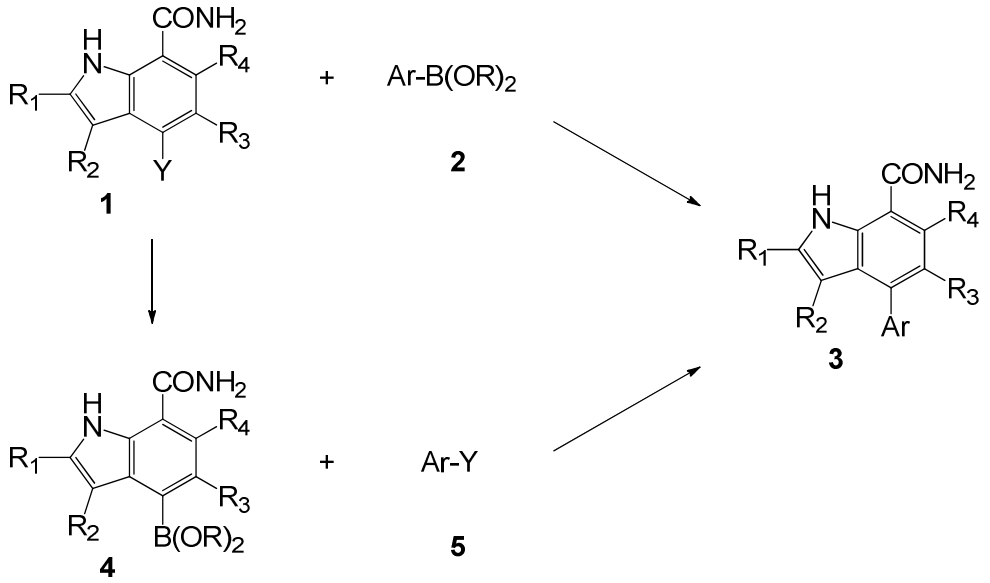
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una cantidad de formas conocidas por el experto en el arte de las síntesis orgánicas. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos más abajo, juntos con métodos de síntesis conocidos en el arte de la química orgánica sintética o variaciones de ella como será apreciado por los expertos en el arte. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos más abajo. Las reacciones se llevan a cabo en un solvente o mezcla de solventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y apropiados para las transformaciones que se efectúan. Se entenderá por los expertos en el arte de las síntesis orgánicas que la funcionalidad presente en la molécula debería ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o seleccionar un esquema de reacción de proceso particular respecto de otro, a fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

Un experto en el arte reconocerá de las síntesis orgánicas que ciertos grupos funcionales presentes en los

compuestos intermediarios o en los compuestos de la fórmula (I), pueden ser inestables o, de otro modo, inapropiadas para algunas de las condiciones de reacción usadas para prepararlas o convertirlas en otros intermediarios o los compuestos de la fórmula (I). En estos casos, los grupos funcionales se pueden proteger por conversión en grupos funcionales alternativos que son más estables o apropiados para las condiciones de reacción por emplear. Este grupo funcional protegido se puede volver a convertir en el grupo funcional original en una posterior etapa de la síntesis. Los ejemplos son la protección de un ácido carboxílico como un éster de carboxilato, la protección de una amina primaria o secundaria como un derivado de *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) o derivado de benciloxicarbonilo (Cbz) o la protección de un nitrógeno de indol como un derivado de 2-trimetilsililetoximetilo (SEM). El uso de grupos protectores es bien conocido en la literatura; una cuenta autorizada que describe las muchas alternativas para el experto entrenado es Wuts, P. et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006).

El compuesto 3, que representa ciertos compuestos de la fórmula (I), se puede preparar usando métodos mostrados en el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1



Un compuesto de indolcarboxamida 1 sustituido, donde Y es un grupo apropiado tales como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi, se puede hacer reaccionar con un compuesto de ácido borónico o éster de ácido borónico 2, donde Ar representa uno de los grupos A de la fórmula (I), en donde el punto de unión con el resto de indol está ubicado en un anillo benceno o piridina de A, para proporcionar un compuesto 3. Esta reacción se puede llevar a cabo usando una base apropiada tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio o trifosfato de potasio y un catalizador apropiado tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de 1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) o cloruro de 1,1′-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (II), en un solvente apropiado tales como 1,4-dioxano, *N*,*N*-

dimetilformamida o tetrahidrofurano, opcionalmente con uno o varios cosolventes apropiados tales como agua o etanol. Tales reacciones de acoplamiento se conocen comúnmente como reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura y se conocen bien en la literatura química (ver, por ejemplo, Heravi, M. et al., *Tetrahedron*, 68:9145 (2012) y referencias citadas allí).

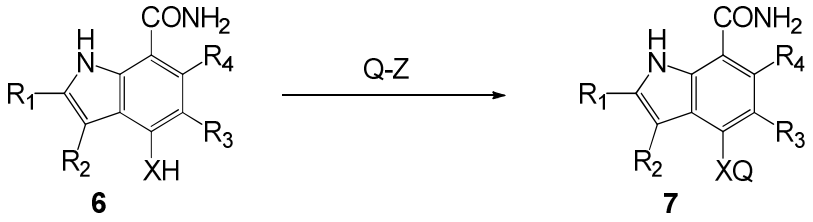
Alternativamente, un compuesto de indolcarboxamida sustituido 1 se puede convertir en el correspondiente compuesto de ácido borónico o éster de ácido borónico 4 usando métodos bien conocidos en la literatura química (ver, por ejemplo, Ishiyama, T. et al., *Tetrahedron*, 57:9813 (2001) y referencias citadas allí). Ejemplos de tales métodos son la reacción de un compuesto 1 con un reactivo tales como 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolano) o 5,5,5′,5′-tetrametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborinano) en presencia de una base tales como acetato de potasio y un catalizador apropiado tales como cloruro de 1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) en un solvente apropiado para proporcionar un compuesto de éster de ácido borónico 4. Alternativamente, la reacción del compuesto 1 donde Y es Br con un reactivo organometálico tales como butil-litio o cloruro de isopropilmagnesio, seguido por tratamiento con un éster de ácido bórico tales como trimetilborato o tri-isopropilborato, luego seguido por

hidrólisis del éster de ácido borónico resultante, puede proporcionar un compuesto de ácido borónico 4 (R = H). La reacción de un compuesto 4 con un compuesto apropiado 5, en donde Ar representa uno de los grupos A de la fórmula (I), en donde el punto de unión con el resto de indol está ubicado en un anillo benceno o piridina de A e Y es un grupo apropiado tales como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi, usando la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad, también puede proporcionar un compuesto 3.

Un compuesto 2 se puede preparar a partir de un compuesto 5 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1.

Ciertos compuestos de la fórmula (I), representados por 7, se pueden preparar usando los métodos ilustrados en el Esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 2



Estos métodos implican la reacción de un compuesto 6 que lleva una amina primaria o secundaria (es decir, donde XH representa un grupo A de la fórmula (I) donde Q_1 está reemplazado por NHR_7 o $C(R_{10})_2NHR_7$ o donde Q_2 está reemplazado por H) con un reactivo apropiado Q-Z, donde Q representa Q_2,

un quinazolin-4-ilo o 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ilo opcionalmente sustituido o un precursor de tal grupo y Z representa un grupo saliente tales como Cl u OH, para proporcionar un compuesto 7, donde XQ representa uno de los grupos A de la fórmula (I) resultante de tal reacción. Tales reacciones de aminas son bien conocidas en la literatura. Un ejemplo de tal reacción es la acilación de la amina con un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, usualmente realizada en un solvente apropiado tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo o diclorometano, usualmente en presencia de una base tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o una solución acuosa de una base inorgánica tales como hidróxido de sodio o carbonato de potasio. Alternativamente, se puede usar un solvente como piridina, en cuyo caso el solvente también puede servir como una base.

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el Esquema de reacción 2 es la acilación de la amina de un compuesto 6 con un ácido carboxílico usando cualquiera de una cantidad de reactivos de acoplamiento de amida bien conocidos en la literatura, por ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (también conocido como BOP o reactivo de Castro), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio (también conocido como HATU) o un reactivo tales como *N*,*N*'-

diciclohexilcarbodiimida (también conocida como DCC) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (también conocido como EDC) en presencia de un correactivo tales como 1-hidroxibenzotriazol (también conocido como HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (también conocido como HOAT). Estas reacciones se llevan a cabo usualmente en un solvente apropiado tales como acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, *N*,*N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidin-2-ona, en presencia de una base apropiada tales como trietilamina o diisopropiletilamina.

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el Esquema de reacción 2, que se puede usar para preparar un compuesto 7 donde Q es $SO_2CH=CHR_{10}$, es el tratamiento de la amina de un compuesto 6 con un cloruro de 2-cloroetansulfonilo apropiado, en un solvente apropiado tales como diclorometano o tetrahidrofurano, en presencia de una base tales como trietilamina o diisopropiletilamina. En este caso, se puede formar un intermediario 2-cloroetansulfonamida, que en presencia de base puede sufrir una pérdida de HCl para proporcionar la etensulfonamida deseada.

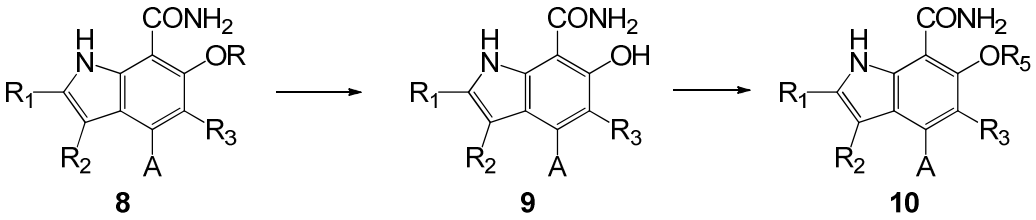
Otro ejemplo de una reacción mostrada en el Esquema de reacción 2, que se puede usar para preparar un compuesto 7 donde Q es 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-ilo o un quinazolin-4-ilo opcionalmente sustituido, es la reacción de la amina de un compuesto 6 con cloruro cianúrico o una 4-cloroquinazolina

opcionalmente sustituida, respectivamente, en un solvente apropiado tales como tetrahidrofurano, en presencia de una base apropiada tales como carbonato de potasio.

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el Esquema de reacción 2, que se puede usar para preparar un compuesto 7 donde Q es CN, es la reacción de la amina de un compuesto 6 con bromuro de cianógeno en un solvente apropiado, tales como *N*,*N*-dimetilformamida, en presencia de una base apropiada, tales como carbonato de cesio.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de ciertos otros compuestos de la fórmula (I) usando métodos mostrados en el Esquema de reacción 3.

Esquema de reacción 3

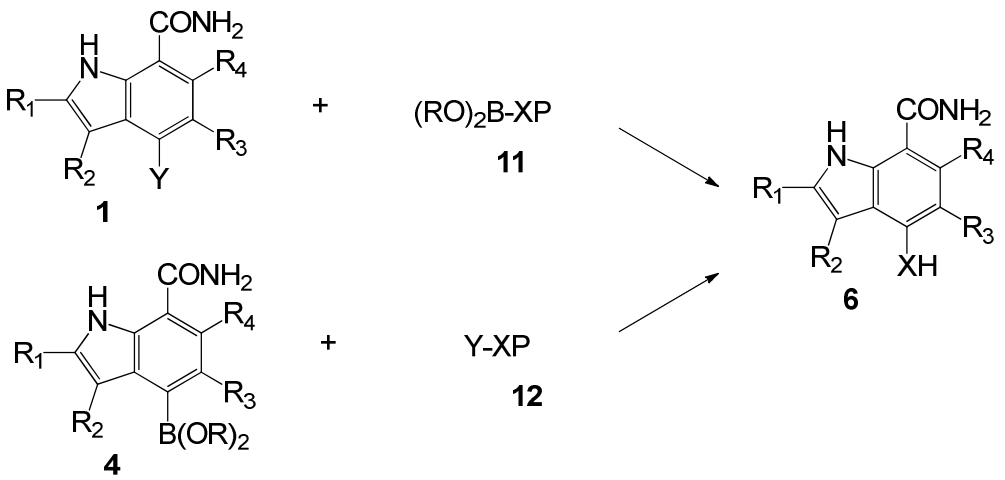


Un compuesto 8 donde R representa un grupo bencilo opcionalmente sustituido (que es un ejemplo de un compuesto de la fórmula (I)) se puede convertir en el correspondiente compuesto hidroxi 9 (también un ejemplo de un compuesto de la fórmula (I)) usando métodos bien conocidos en la literatura, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado tales como paladio sobre carbón en un solvente apropiado tales como etanol o (si R es *p*-

metoxibencilo) por tratamiento con un ácido fuerte tales como ácido trifluoroacético en un solvente apropiado. Un compuesto 9 también se puede convertir en otro compuesto de la fórmula (I), representado por 10, por tratamiento con un agente alquilante tales como un bromuro de alquilo, cloruro de alquilo, yoduro de alquilo o éster sulfonato de alquilo opcionalmente sustituido, en un solvente apropiado y en presencia de una base apropiada tales como carbonato de potasio.

Ciertos compuestos intermediarios 6 del Esquema de reacción 2 se pueden preparar usando métodos análogos a los mostrados en el Esquema de reacción 1, como se muestra en el Esquema de reacción 4.

Esquema de reacción 4



La reacción de un compuesto 1 con un compuesto de éster de ácido borónico o ácido borónico 11 (donde XP es análogo a XH en el Esquema de reacción 2; P puede ser H o un grupo

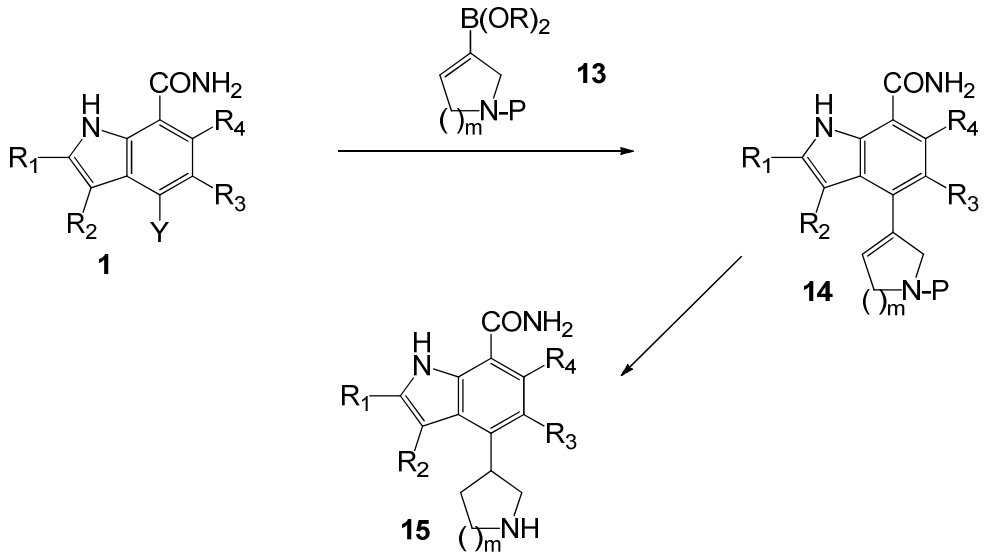
protector de amina apropiado como, por ejemplo, *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz), que son bien conocidos en la literatura como grupos protectores de aminas), usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad (Esquema de reacción 1), puede proporcionar el correspondiente compuesto 6 después de la eliminación del grupo protector P, de ser necesario. Si P en el compuesto 11 representa H, el compuesto 6 se puede obtener directamente.

Por analogía a los métodos ilustrados en el Esquema de reacción 1, también se muestra un método alternativo para preparar el compuesto 6 del Esquema de reacción 2 en el Esquema de reacción 4. La reacción de un compuesto de éster de ácido borónico o ácido borónico 4 del Esquema de reacción 1 con un compuesto 12, donde Y es un grupo saliente apropiado tales como Br, Cl o trifluorosulfoniloxi, usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad, también puede proporcionar un compuesto 6. Como se describió con anterioridad, P puede ser H o un grupo protector apropiado en cuyo caso la desprotección puede proporcionar el compuesto 6.

Además, un compuesto 11 se puede preparar a partir de un compuesto 12 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1 (Esquema de reacción 1).

Los compuestos 15, que son ejemplos de los compuestos 6 del Esquema de reacción 2, se pueden preparar usando métodos mostrados en el Esquema de reacción 5.

Esquema de reacción 5

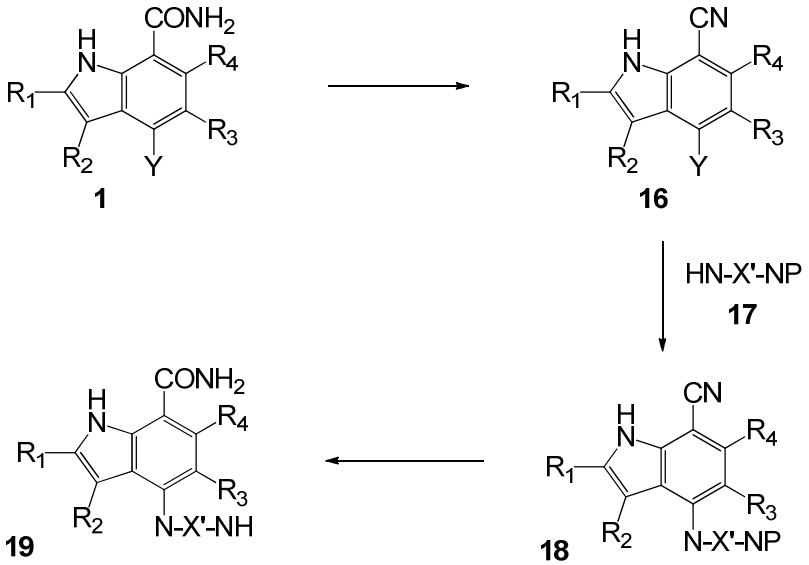


La reacción de un compuesto 1 con un compuesto vinílico de éster de ácido borónico o ácido borónico 13, donde P es un grupo protector de amina apropiado tales como Boc o Cbz y m es 1 ó 2, usando la reacción de Suzuki-Miyaura como se describió con anterioridad (ver el Esquema de reacción 1) puede proporcionar un compuesto 14. El enlace doble del anillo dihidropirrol (m = 1) o tetrahidropiperidina (m = 2) de 14 se puede reducir usando métodos bien conocidos en la literatura, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado tales como paladio adsorbido en carbón, en un solvente apropiado tales como metanol o etanol, seguido por remoción del grupo protector

usando métodos bien conocidos en la literatura, para proporcionar un compuesto 15. (Si P representa un grupo Cbz, la remoción del grupo protector se puede lograr en la misma reacción que la reducción del enlace doble). Alternativamente, el orden de las etapas para la conversión de un compuesto 14 en un compuesto 15 se puede revertir: un grupo protector P se puede remover usando un método apropiado, seguido por hidrogenación del enlace doble como se describió.

Los compuestos 19, que representan ciertos compuestos 6 del Esquema de reacción 2, se pueden preparar como se muestra en el Esquema de reacción 6.

Esquema de reacción 6



La reacción de un compuesto 1 con un agente deshidratante tales como oxicloruro de fósforo, usando métodos bien conocidos en la literatura, pueden proporcionar

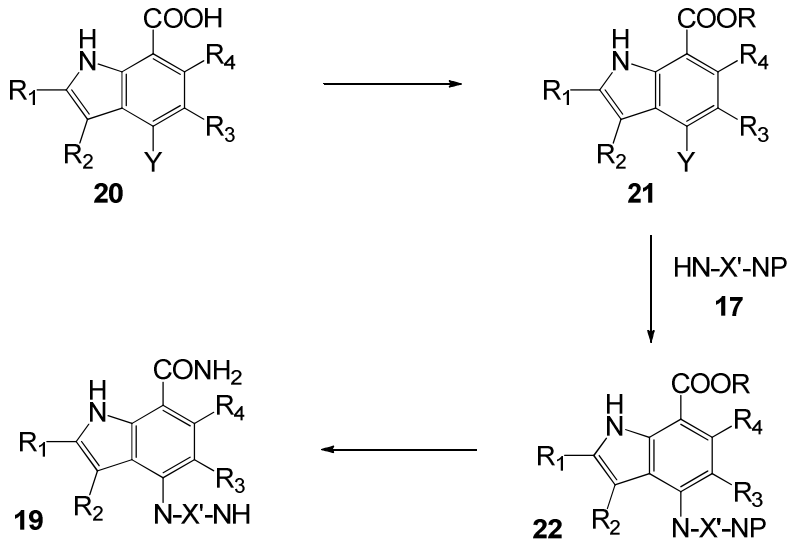
un compuesto 16. El tratamiento de un compuesto 16 con una diamina monoprotegida apropiada tales como una aminopirrolidina, una aminopiperidina, una piperazina, un octahidropirrolopirrol o una octahidropirrolopiridina (representada por HN-X'-NP, 17, donde P puede representar un grupo protector apropiado tales como Cbz o Boc) puede proporcionar el correspondiente compuesto 18. La conversión de un compuesto 16 en un compuesto 18 se puede lograr usando un catalizador de paladio apropiado como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, un ligando tales como, por ejemplo, 2.2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (también conocido como BINAP) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (también conocido como Xantphos) y una base tales como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, en un solvente apropiado tales como 1,4-dioxano, tolueno, *N*,*N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidin-2-ona. Esta reacción, comúnmente mencionada como el acoplamiento de Buchwald, es bien conocido en la literatura (ver, por ejemplo, Surry, D. et al., *Angew. Chem.*, 47:6338 (2008) y referencias citadas allí). El resto de nitrilo de un compuesto 18 se puede hidrolizar en la correspondiente amida por tratamiento en condiciones apropiadas, por ejemplo, por calentamiento con ácido sulfúrico acuoso concentrado, para proporcionar un compuesto 19, que es un ejemplo de un compuesto 6 del Esquema de reacción 2. Un grupo protector P, de estar presente en un

compuesto 18, se puede remover durante esta reacción o alternativamente se puede remover antes o después de la etapa de hidrólisis del nitrilo usando métodos bien conocidos en la literatura química.

Se observará que, en algunos casos un compuesto 18 ó 19 puede poseer un centro quiral, por ejemplo, cuando 17 representa una 3-aminopirrolidina protegida, 3-aminopiperidina, octahidropirrolopiridina u octahidropirrolopirrol no simétrico. En estos casos, un compuesto 18 ó 19 se puede preparar en forma racémica usando un compuesto racémico 17 en la etapa de acoplamiento de Buchwald. Alternativamente, un compuesto 18 ó 19 que posee un centro quiral se puede preparar en forma enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida usando un compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido 17 durante la etapa de acoplamiento de Buchwald. Alternativamente, en casos en los que un centro quiral está presente, se puede preparar un compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido 18 ó 19 a partir de un compuesto racémico 18 ó 19, respectivamente, usando métodos de resolución óptica bien conocidos en la literatura, por ejemplo, por cristalización selectiva de una sal diastereomérica con un ácido enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido o por cromatografía en una fase estacionaria quiral.

El compuesto 19, que representa ciertos compuestos 6 del Esquema de reacción 2, también se puede preparar como se muestra en el Esquema de reacción 7.

Esquema de reacción 7

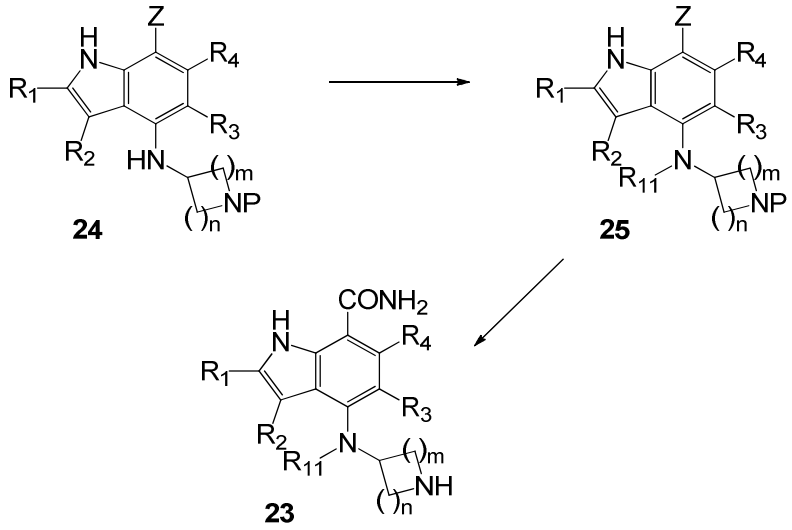


La conversión de un ácido carboxílico 20 en un éster 21, tales como un éster metílico (R = CH_3) o éster etílico (R = C_2H_5), se puede lograr usando métodos bien conocidos, como tratamiento con un catalizador ácido tales como ácido sulfúrico en un solvente alcohólico apropiado tales como metanol o etanol. Usando el procedimiento de acoplamiento de Buchwald descrito para el Esquema de reacción 6, un compuesto 21 se puede convertir en un compuesto 22. El éster de ácido carboxílico de un compuesto 22 se puede convertir en la correspondiente amida, para dar un compuesto 19 (con la remoción del grupo protector P, de ser apropiado), usando métodos bien conocidos, tales como hidrólisis del éster

usando una base apropiada tales como hidróxido de litio acuoso o hidróxido de sodio, opcionalmente en un cosolvente apropiado tales como metanol, etanol o tetrahidrofurano. El ácido carboxílico 22 resultante (R=H) se puede convertir luego en la amida 19 usando métodos bien conocidos en la literatura, por ejemplo, por conversión del ácido carboxílico en el correspondiente cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, seguido por tratamiento con amoníaco; o por tratamiento del ácido carboxílico con amoníaco o cloruro de amonio en presencia de un reactivo de acoplamiento tales como diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.

Ciertos compuestos 23 (que son ejemplos de los compuestos 6 del Esquema de reacción 2) se pueden preparar por un método mostrado en el Esquema de reacción 8.

Esquema de reacción 8



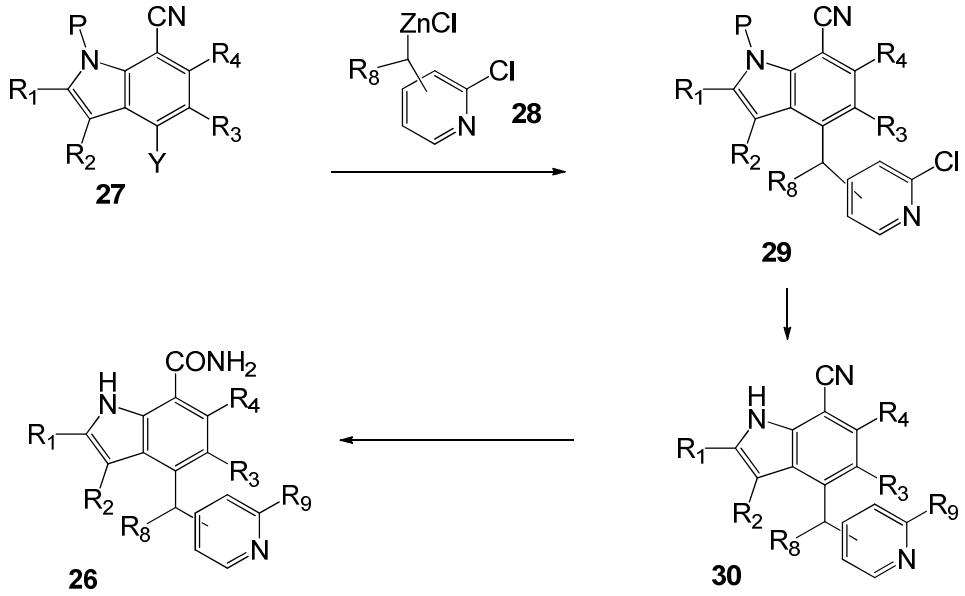
Un compuesto 24 (donde Z representa CN, que es un ejemplo de un compuesto 18 del Esquema de reacción 6; o donde Z representa un éster de ácido carboxílico, que es un ejemplo de un compuesto 22 del Esquema de reacción 7; y m y n se seleccionan para formar un anillo piperidina o pirrolidina apropiado) se puede convertir en el correspondiente compuesto 25 usando métodos conocidos en la literatura, tales como alquilación con un haluro de alquilo apropiado o por tratamiento con un aldehído o cetona apropiados seguido por reducción del compuesto iminio intermediario usando un agente de reducción apropiado tales como cianoborhidruro de sodio o triacetoxiborhidruro de sodio. El compuesto 25 resultante se puede convertir luego en el correspondiente compuesto 23 usando métodos apropiados: por ejemplo, si Z es CN, usando el método descrito para la conversión de un compuesto 18 en un

compuesto 19 (Esquema de reacción 6); o si Z es un éster de ácido carboxílico, usando el método descrito para la conversión de un compuesto 22 en un compuesto 19 (Esquema de reacción 7).

Los compuestos 26, que son ejemplos de los compuestos de la fórmula (I), se pueden preparar por medio de un método mostrado en el Esquema de reacción 9. Un compuesto 27 (que se puede preparar instalando un grupo protector apropiado tales como trimetilsililetoximetilo en un compuesto 16 del Esquema de reacción 6) se puede hacer reaccionar con un compuesto de organozinc apropiado tales como 28, en presencia de un catalizador tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, para proporcionar un compuesto 29. Tal acoplamiento catalizado con paladio de los compuestos de organozinc, comúnmente conocido como el acoplamiento de Negishi, es bien conocido en la literatura química (ver, por ejemplo, Negishi, E. et al., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Second Edition, p. 815, de Meijere, A. et al., eds., Wiley-VCH (2004)). La eliminación del grupo protector de un compuesto 29 y la reacción con un organoestannano apropiado tales como $R_9Sn(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$ en presencia de un catalizador como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, puede proporcionar un compuesto 30. Tal acoplamiento catalizado con paladio de compuestos de organoestaño, comúnmente conocido como el acoplamiento de Stille, es bien conocido en la literatura

química (ver, por ejemplo, Stille, J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 25:508 (1986)). La conversión del nitrilo de un compuesto 30 en la carboxamida por hidrólisis, usando los métodos descritos en el Esquema de reacción 6 o métodos relacionados, puede proporcionar un compuesto 26. En casos en los que R_8 no es H, R_8 puede estar presente en el reactivo de organozinc 28. Alternativamente, un compuesto 29 donde R_8 es H se puede convertir en el correspondiente compuesto 29 donde R_8 es alquilo usando métodos bien conocidos en la literatura, por ejemplo, por tratamiento con una base apropiada tales como potasio bis(trimetilsilil)amida, seguido por tratamiento con un agente alquilante apropiado tales como un yodoalcano.

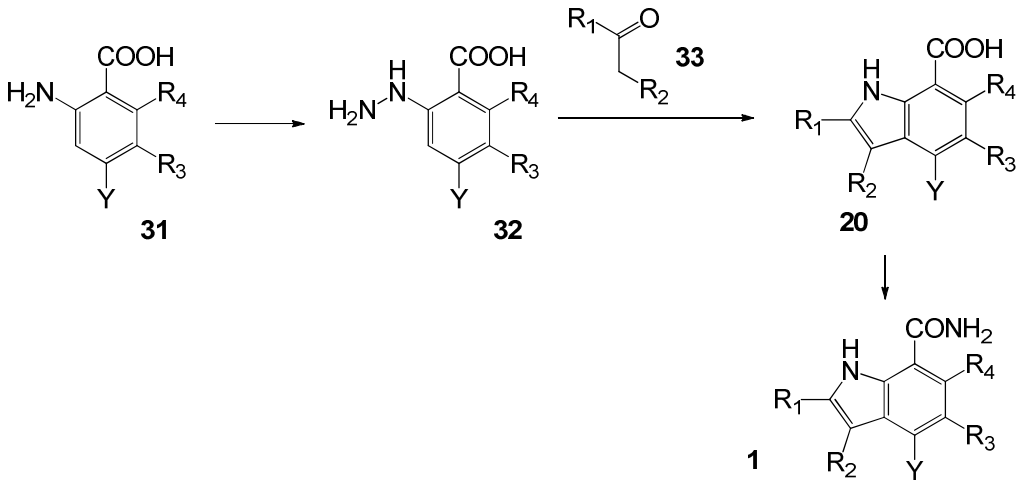
Esquema de reacción 9



Los compuestos 1 (ver Esquema de reacción 1) usados en la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y los

compuestos 20 que se pueden usar en la preparación de los compuestos 19 (ver Esquema de reacción 7), se pueden preparar usando los procedimientos mostrados en el Esquema de reacción 10.

Esquema de reacción 10

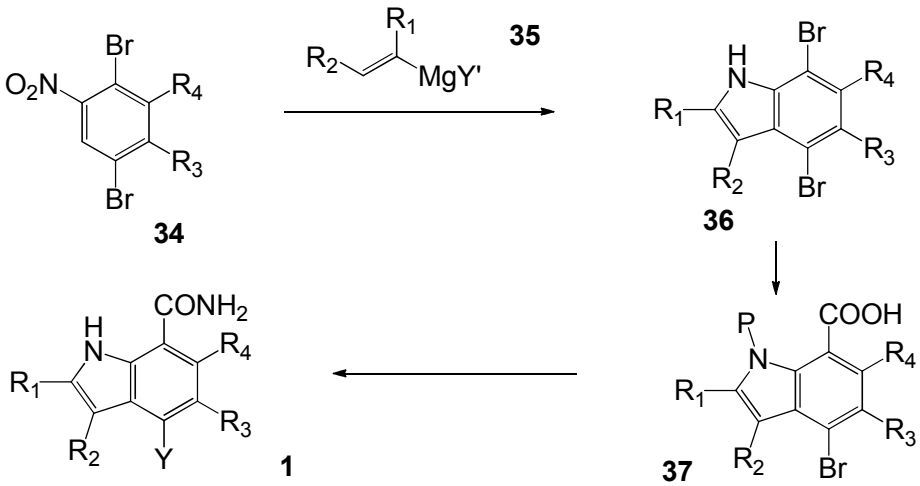


Un ácido 2-aminobenzoico sustituido 31 (conocido en la literatura o preparado usando procedimientos conocidos en la literatura) se puede convertir en el correspondiente ácido 2-hidrazinilbenzoico 32 como la sal de ácido clorhídrico usando métodos bien conocidos en la literatura, por ejemplo, por conversión en la correspondiente sal de diazonio por tratamiento con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso, seguido por reducción con cloruro de estaño (II). La reacción de un compuesto 32 con una cetona apropiada 33 tales como 2-butanona o acetona, en un solvente apropiado con un catalizador apropiado, por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, tolueno con ácido p-toluensulfónico o ácido

trifluoroacético o ácido acético (en cuyo caso el solvente también puede servir como el catalizador), puede proporcionar el correspondiente indol sustituido 20. Esta reacción se conoce comúnmente como la síntesis de indol de Fischer y es bien conocida en la literatura química (ver, por ejemplo, Hughes, D., *Org. Prep. Proc. Int.*, 25:607 (1993)). Alternativamente, la síntesis de indol de Fischer se puede llevar a cabo en dos etapas consecutivas: una hidrazina 32 se puede hacer reaccionar con la cetona o aldehído 33 apropiados en condiciones apropiadas (tales como en un solvente apropiado tales como etanol o tolueno, opcionalmente con un catalizador apropiado tales como ácido p-toluensulfónico) para formar una hidrazona intermediaria, que se puede aislar y luego hacer reaccionar en condiciones apropiadas (por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, ácido acético con cloruro de zinc o tolueno con ácido trifluoroacético) para proporcionar un compuesto 20. El ácido carboxílico de un compuesto 20 se puede convertir en la carboxamida de un compuesto 1 usando los métodos descritos para la conversión de un compuesto 22 (R=H) en un compuesto 19 en el Esquema de reacción 7.

Un método alternativo para preparar un compuesto 1 se muestra en el Esquema de reacción 11.

Esquema de reacción 11

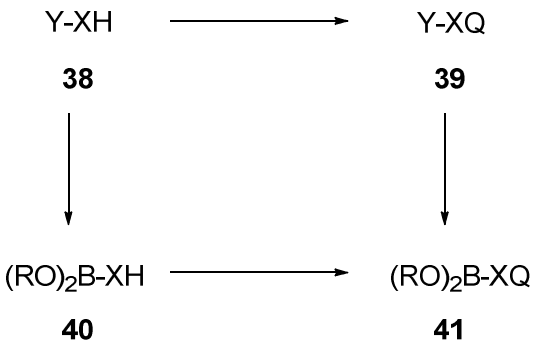


Un dibromonitrobenceno 34 se puede tratar con un reactivo apropiado de organomagnesio vinílico 35 (Y' = Br o Cl) para proporcionar un indol sustituido 36. Este método, comúnmente denominado la síntesis de indol de Bartoli, es bien conocido en la literatura química (ver, por ejemplo, Bartoli, G. et al., *Tetrahedron Lett.*, 30:2129 (1989) y Dobson, D. et al., *Synlett*, 79 (1992)). Un compuesto 36 se puede convertir en el correspondiente compuesto 37 (P = H, un compuesto 20 de los Esquemas 7 y 9) por tratamiento con un reactivo de organolitio apropiado tales como *n*-butil-litio en un solvente apropiado tales como tetrahidrofurano, seguido por tratamiento con dióxido de carbono, luego con un ácido acuoso para neutralizar la sal de carboxilato intermediaria. Opcionalmente, el nitrógeno de indol de un compuesto 36 se puede proteger usando métodos bien conocidos en la literatura, por ejemplo, por alquilación con cloruro de 2-

(trimetilsilil)etoximetilo para proporcionar el correspondiente derivado de 2-trimetilsililetoximetilo (SEM), seguido por conversión en el correspondiente ácido carboxílico 37 (P = SEM) como se describió. El ácido carboxílico de un compuesto 37 se puede convertir luego en la carboxamida de un compuesto 1, usando los métodos descritos para esta transformación en el Esquema de reacción 7. Si la carboxamida así obtenida se deriva a partir de un compuesto 37 donde P es un grupo protector, la desprotección usando métodos apropiados conocidos en la literatura puede proporcionar luego un compuesto 1.

Como se muestra en el Esquema de reacción 12, un compuesto 38 se puede convertir en un compuesto 39, que es un ejemplo de un compuesto 2 del Esquema de reacción 1. Análogamente, un compuesto 40 se puede convertir en un compuesto 41, que es un ejemplo de un compuesto 5 del Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 12

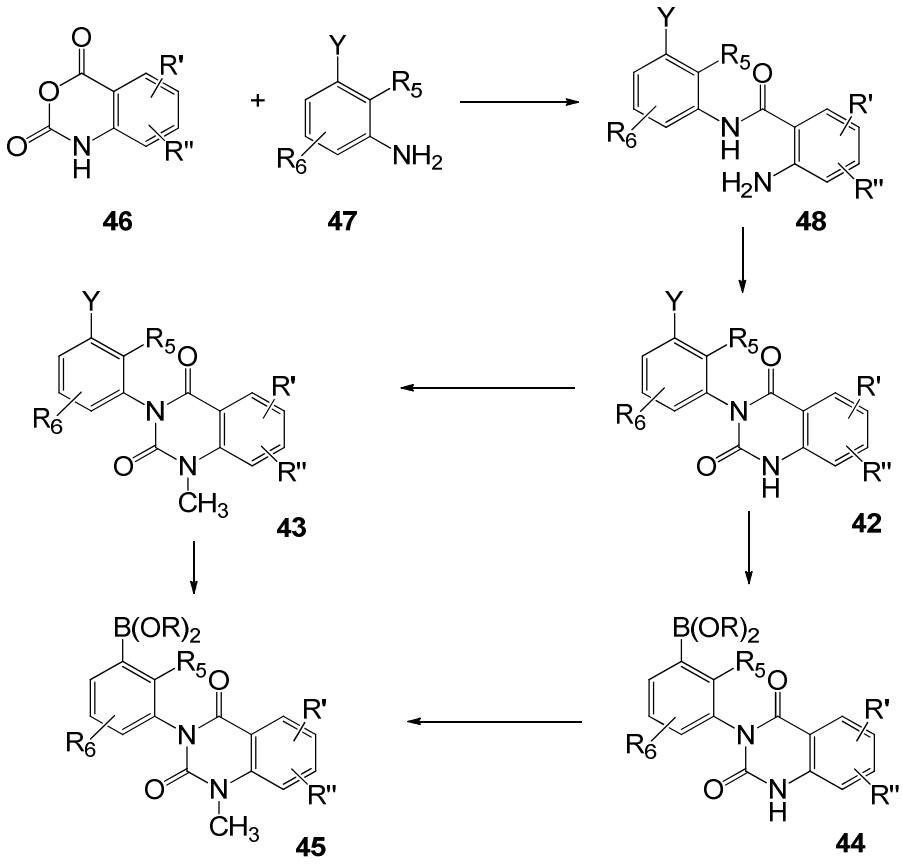


En el Esquema de reacción 12, Y representa un grupo

apropiado tales como Br, Cl o trifluorometansulfoniloxi; $(RO)_2B$ representa un ácido borónico o éster de ácido borónico; y XH representa un grupo A de la fórmula (I) unido con el resto de indol de la fórmula (I) por medio de un enlace con un anillo benceno o piridina de A pero donde Q_1 (si está presente) está reemplazado por NHR_7 o $C(R_{10})_2NHR_7$ o Q_2 (si está presente) está reemplazado por H; y Q representa un grupo Q_2, C(O)(alquilo C_{1-4} sustituido con R_6), C(O)(cicloalquilo C3-6 sustituido con R_6), diclorotriazinilo o quinazolin-4-ilo sustituido con R_6. La conversión de un compuesto 38 en un compuesto 39 y la conversión de un compuesto 40 a un compuesto 41, se puede llevar a cabo usando los mismos métodos descritos para las transformaciones análogas de un compuesto 6 en un compuesto 7 en el Esquema de reacción 2. Además, la conversión de un compuesto 38 en un compuesto 40 y la conversión de un compuesto 39 en un compuesto 41, se puede llevar a cabo usando los métodos descritos para la transformación de un compuesto 1 en un compuesto 4 en el Esquema de reacción 1.

El Esquema de reacción 13 muestra la preparación de los compuestos 42 y 43 (que son ejemplos de los compuestos 5 del Esquema de reacción 1) y de los compuestos 44 y 45 (que son ejemplos de los compuestos 2 del Esquema de reacción 1).

Esquema de reacción 13



Un anhídrido isatoico 46 (donde R′ y R″ representan sustituyentes opcionales seleccionados de F, Cl, CH_3, CN y OCH_3) puede reaccionar con una anilina sustituida 47 para producir una amida 48. Estas reacciones se pueden llevar a cabo en una variedad de condiciones, por ejemplo, por calentamiento en un solvente apropiado o por calentamiento en presencia de un reactivo como trimetilaluminio. Un compuesto 48 se puede convertir en una quinazolinadiona sustituida 42, por ejemplo, por tratamiento en un solvente apropiado con fosgeno o bis(triclorometil)carbonato (trifosgeno).

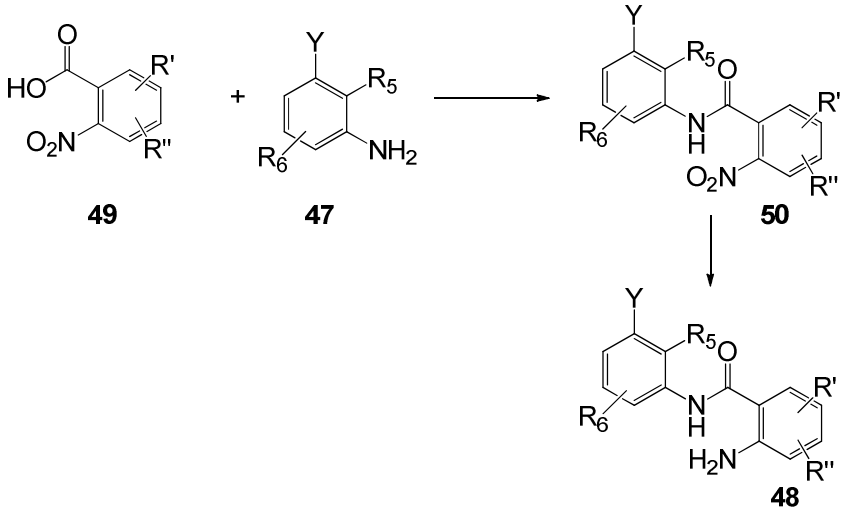
Opcionalmente, un compuesto 42 se puede convertir en el correspondiente compuesto 44 usando los métodos descritos para la conversión de un compuesto 1 en un compuesto 4 en el Esquema de reacción 1. Alternativamente, un compuesto 42 se puede convertir opcionalmente en un compuesto 43 usando métodos bien conocidos en la literatura química, por ejemplo, por tratamiento con un agente alquilante tales como yodometano en presencia de una base apropiada tales como carbonato de cesio. Un compuesto 43 se puede convertir luego en el correspondiente compuesto 45 usando los mismos métodos descritos con anterioridad. Un compuesto 44 también se puede convertir opcionalmente en el correspondiente compuesto 45 por métodos similares a los descritos para la conversión de un compuesto 42 en un compuesto 43.

Si R_5 de un compuesto 42, 43, 44 ó 45 es distinto de hidrógeno, un compuesto 42, 43, 44 ó 45 muestra quiralidad, denominada atropisomerismo, debido a una rotación impedida alrededor del enlace simple que conecta el anillo fenilo sustituido con el resto de la quinazolindiona y existe como dos enantiómeros. Estos atropisómeros enantioméricos se pueden aislar como compuestos separados que son estables a la interconversión en condiciones de almacenamiento normales. Si se desea, un compuesto 42, 43, 44 ó 45 se puede resolver en atropisómeros enantioméricos separados, por ejemplo, por cromatografía en una fase estacionaria quiral. Un

atropisómero enantiomérico separado de un compuesto 42 o un compuesto 43 se puede convertir luego opcionalmente en un atropisómero enantiométicо estable de un compuesto 44 o un compuesto 45, respectivamente, como se describió con anterioridad.

Una síntesis alternativa de un compuesto 48 del Esquema de reacción 13 se muestra en el Esquema de reacción 14. Un ácido 2-nitrobenzoico sustituido 49 se puede convertir en un compuesto 50 usando reacciones de formación de enlaces amida bien conocidas, por ejemplo, por conversión de un compuesto 49 en el correspondiente cloruro de ácido carboxílico y la reacción con una anilina sustituida 47 o por reacción directa de un compuesto 49 y un compuesto 47 en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o una mezcla de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida (EDC) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), usando métodos bien conocidos en la literatura. El grupo nitro de un compuesto 50 se puede reducir luego, usando uno de una amplia variedad de métodos conocidos en la literatura, para dar un compuesto 48.

Esquema de reacción 14



Otros ejemplos de los compuestos 2 y 5 del Esquema de reacción 1 y de los compuestos 11 y 12 del Esquema de reacción 4, se conocen en la literatura o se pueden preparar usando métodos conocidos en la literatura. Por ejemplo, la patente U. S. No. 8,084,620 describe la preparación de una cantidad de tales compuestos útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

Ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden exhibir una rotación impedida alrededor del enlace que une el grupo A con el anillo indol. En algunos casos, la rotación impedida puede ser tal que dos isómeros alrededor de este enlace, conocida como atropisómeros, se puede aislar como compuestos separados que son estables a la interconversión en condiciones comunes de almacenamiento y manipulación. Los casos en los que esta rotación impedida puede ser observada son casos en los que R_3 no es hidrógeno y donde A es un anillo benceno sustituido o

piridina que lleva un sustituyente R_5 que tampoco es hidrógeno o donde R_3 no es hidrógeno y donde A es, por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilo sustituido, un 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ilo sustituido, un 1*a*,2,3,7b-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-ilo sustituido, un isoindolin-4-ilo sustituido, un 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-ilo sustituido, un 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-ilo sustituido, un indolin-4-ilo sustituido o un 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-ilo sustituido. En estos casos, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar en forma racémica o escalémica y los dos atropisómeros se pueden separar usando métodos conocidos en la literatura, por ejemplo, por cromatografía en una fase estacionaria quiral.

Del mismo modo, un compuesto 6 de los esquemas de reacción 2 y 4 también puede exhibir una rotación impedida alrededor del enlace que une el grupo XH con el anillo indol y se puede aislar como compuestos separados que son estables que son estables a interconversión en condiciones comunes de almacenamiento y manipulación. Los casos en los que esta rotación impedida se puede observar son casos en los que R_3 no es hidrógeno y donde XH es un anillo benceno o piridina sustituido un sustituyente R_5 que tampoco es hidrógeno o donde R_3 no es hidrógeno y donde XH es, por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilo opcionalmente sustituido,

un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ilo opcionalmente sustituido, un grupo 1*a*,2,3,7b-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-ilo opcionalmente sustituido, un grupo isoindolin-4-ilo opcionalmente sustituido, un grupo 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-ilo opcionalmente sustituido, un grupo 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-ilo opcionalmente sustituido, un grupo indolin-4-ilo opcionalmente sustituido o un grupo 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-ilo opcionalmente sustituido. En estos casos, el compuesto 6 se puede preparar en forma racémica o escalémica como se muestra en el Esquema de reacción 4 y los dos atropisómeros de 6 se pueden separar usando los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo, por cromatografía en una fase estacionaria quiral. Un atropisómero enantiomérico separado se puede convertir luego en un enantiómero simple de un compuesto 7, que representa ciertos compuestos de la fórmula (I), como se muestra en el Esquema de reacción 2.

En algunos casos, cuando la conversión de un compuesto intermediario en otro compuesto intermediario o un compuesto de la fórmula (I) requiere más de una reacción de síntesis, se puede cambiar el orden de las etapas individuales. Un ejemplo se muestra en el Esquema de reacción 12. La conversión de un compuesto 38 en un compuesto 41 se puede realizar por (1) conversión de la amina del compuesto 38 en

la amina sustituida de un compuesto 39, seguido por (2) conversión del grupo Y del compuesto 39 en el ácido borónico o éster de ácido borónico del compuesto 41. Alternativamente, la misma conversión de un compuesto 38 en un compuesto 41 se puede realizar por (1) conversión del grupo Y del compuesto 38 en el ácido borónico o éster de ácido borónico de un compuesto 40, seguido por (2) conversión de la amina del compuesto 40 en la amina sustituida del compuesto 41. Tales casos serán reconocidos por un experto en el arte de las síntesis orgánicas.

EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención y los intermediarios usados en la preparación de los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando procedimientos mostrados en los siguientes Ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usadas en estos Ejemplos y los compuestos reales preparados en estos Ejemplos no pretenden ser limitativos, sino que pretenden demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y reactivos usados en estos Ejemplos, si no se preparan por medio de un procedimiento descrito en la presente, son asequibles en el comercio o se informan en la literatura química o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la literatura química. La invención también se define en los siguientes

Ejemplos. Se ha de entender que los Ejemplos se dan sólo de modo ilustrativo. De la discusión anterior y los Ejemplos, un experto en el arte puede determinar las características esenciales de la invención y sin apartarse de su espíritu y alcance, puede realizar varios cambios y modificaciones para adaptar la invención a varios usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos establecidos más abajo, sino más bien definidos por las reivindicaciones anexas.

En los ejemplos dados, la frase "secado y concentrado" se refiere en general a la remoción de la mayor cantidad de agua residual de una solución en un solvente orgánico usando sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio, seguido por filtración y remoción del solvente del filtrado (en general, a presión reducida y a una temperatura apropiada para preparar la estabilidad del material). La cromatografía en columna se realizó en general usando la técnica de cromatografía flash (Still, W. et al., *J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)) o con cartuchos de gel de sílice preempaquetados usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el solvente o mezcla de solventes indicados. La cromatografía líquida preparativa de alta presión (HPLC) se realizó usando una columna en fase inversa (aguas SunFire C_{18}, Waters XBridge C_{18}, PHENOMENEX® Axia C_{18}, YMC S5 ODS, o similares) de un tamaño apropiado a la

cantidad de material separado, en general eluyendo con un gradiente de mayor concentración de metanol o acetonitrilo en agua, que también contiene el 0,05% o el 0,1% ácido trifluoroacético o 10 mM de acetato de amonio, a una tasa de elución apropiada para el tamaño de la columna y la separación por lograr. La cromatografía líquida supercrítica (SFC), una forma de HPLC en fase normal usando una fase móvil que contiene fluido de CO_2 super- o subcrítico y modificadores orgánicos polares tales como alcoholes, se usó parar separar los compuestos quirales (White, C. et al., *J. Chromatography A*, 1074:175 (2005)). La separación quiral SFC de enantiómeros o diastereómeros se realizó usando las condiciones descritas para los casos individuales. Los datos de espectros de masa se obtuvieron por cromatografía líquida-espectrometría de masa usando ionización por electronebulización. Los nombres químicos se determinaron usando CHEMDRAW® Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

AcCN acetonitrilo

BINAP

BOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

DCM diclorometano

DDQ 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DIEA diisopropiletilamina

DMF *N*,*N*-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

dppf 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDC clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida

EtOAc acetato de etilo

h hora(s)

HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HOBT hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

MeCN acetonitrilo

MeOH metanol

min minuto(s)

NBS *N*-bromosuccinimida

$PdCl_2$(dppf) 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

$Pd_2(dba)_3$ tris-(dibencilidenacetona)dipaladio

$Pd(PPh_3)_4$ *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

HPLC cromatografía líquida de alta presión

g gramo(s)

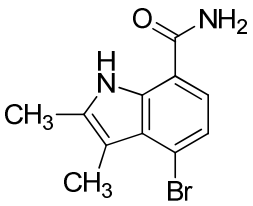
mL mililitro(s)

µL microlitro(s)

mmol milimol(es)

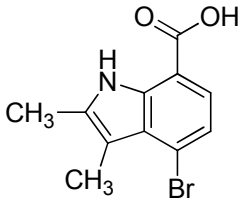
Intermediario 1

4-Bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-1)

Intermediario 1A: ácido 4-Bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico



(I-1A)

Una suspensión de clorhidrato de ácido 4-bromo-2-hidrazinilbenzoico [preparada de acuerdo con la patente U. S. N.° 8.084.620, intermediario 46-1, Etapa 1] (5.87 g, 21.9 mmol) en ácido acético (73 mL) a 75 °C se trató con 2-butanona (9.8 mL, 110 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 110 °C. Después de 18 h, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón oscuro. El residuo se suspendió en EtOAc y el material insoluble se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los filtrados se concentraron y el residuo se suspendió otra vez en EtOAc. El sólido adicional se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los dos sólidos se combinaron para proporcionar ácido 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico en forma de un sólido marrón

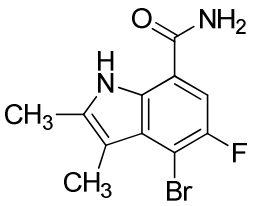
(4.63 g, 79% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ *m/z* 268, 270. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.29-12.97 (m, 1H) 10.87 (br. s., 1H) 7.48 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.20 (d, *J*=8.1 Hz, 2H) 2.40 (s, 3H) 2.36 (s, 3H).

Intermediario 1:

Una mezcla de ácido 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico (4.63 g, 17.3 mmol), EDC (4.97 g, 25.9 mmol) y HOBT (3.44 g, 22.5 mmol) en THF (276 mL) y DCM (69 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se trató con hidróxido de amonio acuoso al 28% (5.38 mL, 138 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró y el residuo se dividió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo otra vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido amarillo (3.34 g, 72% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 267, 269 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H) 8.01 (br. s., 1H) 7.48-7.31 (m, 2H) 7.14 (d, J=7.9 Hz, 1H) 2.39 (d, J=0.4 Hz, 3H) 2.34 (s, 3H).

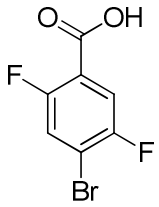
Intermediario 2

4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-2)

Intermediario 2A: ácido 4-Bromo-2,5-difluorobenzoico

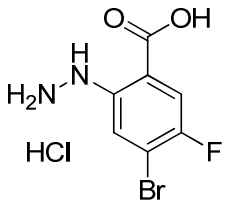


(I-2A)

Una solución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (640 mg, 2.35 mmol) en éter dietílico seco (10 mL) enfriado en un baño de hielo seco-acetona se trató gota a gota con 2.5 m *n*-butil-litio en hexanos (1.04 mL, 2.59 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se trató con un trozo de hielo seco. El baño enfriamiento se removió después de 5 min y la mezcla se agitó durante otros 30 min mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con NaHCO3 acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl acuoso 1 M, se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico en forma de un sólido blanco (297 mg, 53% de rendimiento).

Intermediario 2B: clorhidrato de ácido 4-Bromo-5-fluoro-

2-hidrazinilbenzoico



(I-2B)

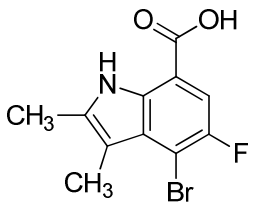
Una mezcla de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (2.50 g, 10.6 mmol) e hidrazina (3.81 mL, 121 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinone (2 mL) se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se vertió en HCl acuoso 6 M vigorosamente agitado (400 mL) que se enfrió en un baño de NaCl-hielo. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con HCl acuoso 6 M (200 mL) y se secó al vacío para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido amarillo (1.88 g, 71% de pureza, 44% de rendimiento), usado sin ulterior purificación.

Síntesis alternativa de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico:

Una suspensión de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (10.0 g, 42.7 mmol) en una mezcla de HCl acuoso al 37% (42.7 mL) y agua (14.3 mL), enfriada con un baño de NaCl-hielo, se trató gota a gota con una solución de nitrito de sodio (3.24 g, 47.0 mmol) en agua (15.7 mL). Cuando la adición estaba completa, la mezcla se agitó durante 30 min más. Una solución de cloruro de estaño (II) dihidratado (28.9 g, 128 mmol) en HCl acuoso al 37% (27.5 mL) se añadió gota a gota. El baño

enfriamiento se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La suspensión espesa se filtró y el precipitado recolectado se lavó bien con agua y se secó durante la noche a presión reducida. El sólido recolectado se trituró con MeOH con sonicación y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MeOH y se secó. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con DCM. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó y los 2 lotes de precipitado se combinaron para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido blanco (5.37 g, 44% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 249, 251 $(M+H)^+$.

Intermediario 2C: ácido 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico



(I-2C)

Una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico (1.00 g, 3.50 mmol) en ácido acético (11.7 mL) se trató con 2-butanona (1.26 mL, 14.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 75 °C durante 30 min, formando una solución marrón, luego también se calentó a 110 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró y el residuo se suspendió en EtOAc. El precipitado se

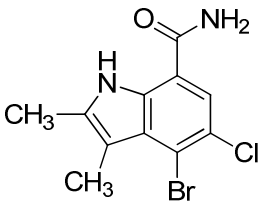
recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los filtrados se concentraron y el residuo se suspendió en EtOAc, formando un precipitado adicional que se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire. Los dos precipitados recolectados se combinaron para proporcionar ácido 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico en forma de un sólido marrón (0,515 g, 51% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 286, 288 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.84-12,75 (m, 1H) 10.96 (s, 1H) 7.45 (d, *J*=9.7 Hz, 1H) 2.40 (s, 3H) 2.37 (s, 3H).

Intermediario 2:

De acuerdo con el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermediario 1, el ácido 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en 75% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 285, 287 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H) 8.08 (br. s., 1H) 7.62-7.44 (m, 2H) 2.39 (s, 3H) 2.35 (s, 3H).

Intermediario 3

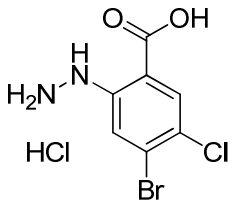
4-Bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-3)

Intermediario 3A: clorhidrato de ácido 4-Bromo-5-cloro-

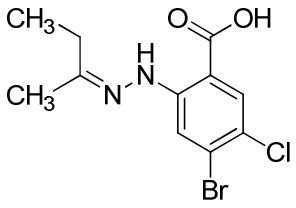
2-hidrazinilbenzoico



(I-3A)

De acuerdo con el procedimiento alternativo usado para la preparación de sal de HCl de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico [intermediario 2B], el ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico se convirtió en clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico en 39% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 265, 267, 269 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (b, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.58 (s, 1H).

Intermediario 3B: ácido 4-Bromo-2-(2-(butan-2-iliden)hidrazinil)-5-clorobenzoico

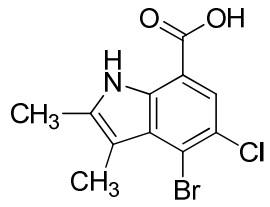


(I-3B)

Una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidrazinilbenzoico (1.50 g, 4.97 mmol) en ácido acético (16.6 mL) se trató a temperatura ambiente con 2-butanona (1.34 mL, 14.9 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite hasta 75 °C durante 30 min, luego se calentó a 110 °C. Después de 16 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para

proporcionar ácido 4-bromo-2-(2-(butan-2-iliden)hidrazinil)-5-clorobenzoico en forma de un sólido amarillo (0.574 g, 36% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 319, 321, 323 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (br. s., 1H) 10.66 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 2.33 (q, *J*=7.5 Hz, 2H) 1.89 (s, 3H) 1.09 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

Intermediario 3C: ácido 4-Bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico



(I-3C)

Una mezcla de ácido 4-bromo-2-(2-(butan-2-iliden)hidrazinil)-5-clorobenzoico (0.574 g, 1.80 mmol) y TFA (1.11 mL, 14.4 mmol) en tolueno (4.6 mL) se calentó a 90 °C. Después de 21 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc y se secó al aire para proporcionar ácido 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico en forma de un sólido de color oscuro (0.373 g, 69% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 302, 304, 306 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (br. s., 1H), 11.06 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 2.40 (s, 3H) 2.37 (s, 3H).

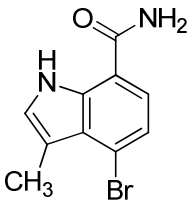
Intermediario 3:

De acuerdo con el procedimiento usado en la etapa final

de la preparación del intermediario 1, el ácido 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-5-cloro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en 82% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 301, 303, 305 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H) 8.13 (br. s., 1H) 7.76 (s, 1H) 7.51 (br. s., 1H) 2.40 (s, 3H) 2.36 (s, 3H).

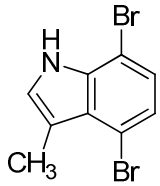
Intermediario 4

4-Bromo-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-4)

Intermediario 4A: 4,7-Dibromo-3-metil-1*H*-indol

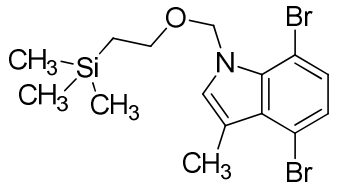


(I-4A)

Una solución de 1,4-dibromo-2-nitrobenceno (4.60 g, 16.4 mmol) en THF (66 mL) enfriada a -78 °C se trató durante 10 min con bromuro de (E)-prop-1-enilmagnesio 0.5 m en THF (98.2 mL, 49.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con NH4Cl acuoso saturado (100 mL), luego con agua y HCl acuoso 1 M (hasta pH aproximadamente 1-2), luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía

en columna de gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-25%), para proporcionar 4,7-dibromo-3-metil-1*H*-indol (1,75 g, 37% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (1 H, br. s.), 7.16 (2 H, s), 7.09 (1 H, s), 2.57 (3 H, d, J=1.1 Hz).

Intermediario 4B: 4,7-Dibromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol

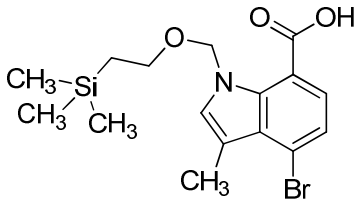


(I-4B)

Una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.254 g, 6.36 mmol) en THF (18.4 mL), enfriado a 0 °C, se trató en porciones con una solución de 4,7-dibromo-3-metil-1*H*-indol (1,75 g, 6.06 mmol) en THF (1.8 mL), luego con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1.19 mL, 6.06 mmol). La mezcla se volvió una solución amarilla clara que se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla luego se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-5%), para proporcionar 4,7-dibromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol en forma de un aceite amarillo claro (2.4 g, 95% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 417, 419, 421 $(M+H)^+$. ^{1}H

RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.16 (m, 1H) 7.14-7.09 (m, 1H), 6.99 (d, *J*=0.9 Hz, 1H) 5.79 (s, 2H) 3.50 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 2H) 2.53 (d, *J*=0.9 Hz, 3H) 0.92-0.86 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

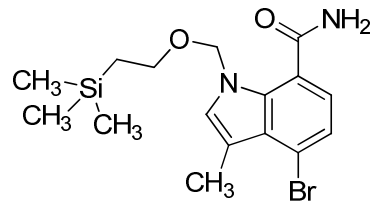
Intermediario 4C: ácido 4-Bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico



(I-4C)

Una solución de 4,7-dibromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol (2.30 g, 5.49 mmol) en THF (27.4 mL) a -78 °C se trató con 2.5 m de *n*-butil-litio en hexanos (2.33 mL, 5.82 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min, luego se burbujeó con dióxido de carbono durante 15 min. La mezcla luego se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 4 h y se trató con agua. El pH se ajustó a 2-3 con HCl acuoso 1 M y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar ácido 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico crudo en forma de un aceite marrón (2.0 g, 95% de rendimiento), usado sin ulterior purificación.

Intermediario 4D: 4-Bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-4D)

De acuerdo con el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermediario 1, el ácido 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida con un 36% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 405, 407 $(M+Na)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.37 (d, *J*=0.9 Hz, 1H) 7.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H) 7.11 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 5.57 (s, 2H) 3.25 (dd, *J*=8.7, 7.6 Hz, 2H) 2.47 (d, *J*=0.9 Hz, 3H) 0.77-0.71 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

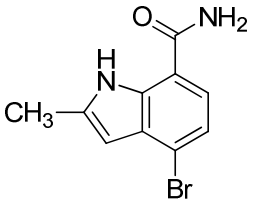
Intermediario 4:

Una solución de 4-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0.72 g, 1.88 mmol), fluoruro de tetra-n-butilamonio 1.0 m en THF (5.63 mL, 5.63 mmol) y etilendiamina (0.761 mL, 11.3 mmol) en DMF (9.4 mL) se calentó a 45 °C durante 4 días. Más fluoruro de tetra-n-butilamonio (2 mL) se añadió y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 5 días, se añadió más etilendiamina (4.0 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C durante

5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con agua y HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO3 acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 30-60%), para proporcionar 4-bromo-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido blanquecino (0.35 g, 74% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 253, 255 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (br. s., 1H) 7.32-7.29 (m, 3H) 7.22-7.18 (m, 1H) 7.15 (d, *J*=1.1 Hz, 1H) 2.60 (d, *J*=1.1 Hz, 3H).

Intermediario 5

4-Bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida

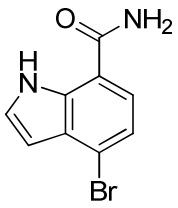


(I-5)

4-Bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida se preparó de acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 4 pero sustituyendo el cloruro de prop-1-en-2-ilmagnesio por cloruro de (E)-prop-1-enilmagnesio. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (br. s., 1H) 8.04 (br. s., 1H) 7.49 (d, *J*=8.1 Hz, 1H) 7.40 (br. s., 1H) 7.20 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J*=2.2, 0.9 Hz, 1H) 2.44 (d, *J*=0.4 Hz, 3H).

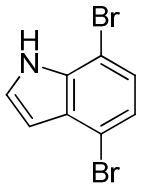
Intermediario 6

4-Bromo-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-6)

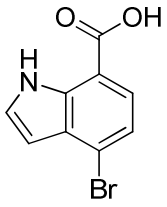
Intermediario 6A: 4,7-Dibromo-1*H*-indol



(I-6A)

De acuerdo con el procedimiento usado en la preparación del intermediario 4A pero sustituyendo bromuro de vinilmagnesio por bromuro de (*E*)-prop-1-enilmagnesio, 1.4-dibromo-2-nitrobenceno se convirtió en 4,7-dibromo-1*H*-indol en forma de un aceite marrón en 47% de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (br. s., 1H) 7.54 (t, *J*=2.9 Hz, 1H) 7.30-7.24 (m, 1H) 7.22-7.16 (m, 1H), 6.53 (dd, *J*=3.1, 2.0 Hz, 1H).

Intermediario 6B: ácido 4-Bromo-1*H*-indol-7-carboxílico



(I-6B)

De acuerdo con el procedimiento usado en la preparación del intermediario 4C, 4.7-dibromo-1*H*-indol se convirtió en

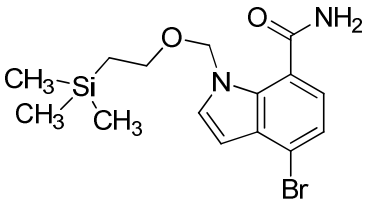
ácido 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico en 82% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 238, 240 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (br. s., 1H), 11,41 (br. s., 1H) 7.66 (d, *J*=8.1 Hz, 1H) 7.49-7.47 (m, 1H) 7.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J*=3.1, 2.2 Hz, 1H).

Intermediario 6:

De acuerdo con el procedimiento usado en la etapa final de la preparación del intermediario 1, el ácido 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico se convirtió en 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida en 71% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 239, 241 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (br. s., 1H) 8.11 (br. s., 1H) 7.62 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.49-7.41 (m, 2H) 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J*=3.1, 2.0 Hz, 1H).

Intermediario 7

4-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



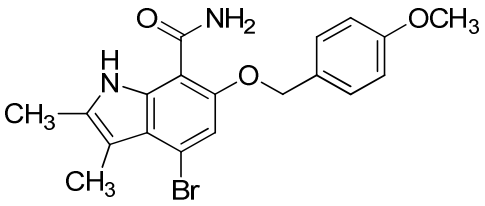
(I-7)

De acuerdo con los procedimientos usados en las etapas B a D de la preparación del intermediario 4, el 4,7-dibromo-1*H*-indol (intermediario 6A) se convirtió en 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido. Espectro de masa *m/z* 369, 371 $(M+H)^+$, 391, 393

$(M+Na)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H) 7.64 (d, *J*=3.3 Hz, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.33 (d, *J*=7.7 Hz, 1H) 7.20 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=3.3 Hz, 1H) 5.68 (s, 2H) 3.30 (s, 2H) 3.29-3.24 (m, 2H) 0.82-0,69 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

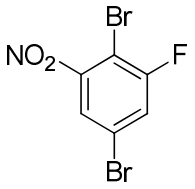
Intermediario 8

4-Bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-8)

Intermediario 8A: 2,5-Dibromo-1-fluoro-3-nitrobenceno

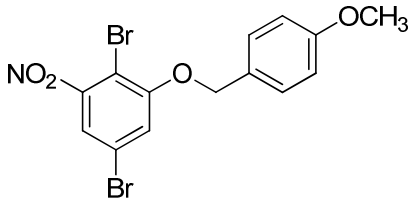


(I-8A)

Una mezcla de bromuro de cobre (II) (0.713 g, 3.19 mmol) y nitrito de terc-butilo (0.556 mL, 4.68 mmol) en acetonitrilo (5.67 mL) se calentó a 60 °C durante 10 min, luego se trató gota a gota con una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (0.500 g, 2.13 mmol) en acetonitrilo (8.51 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con HCl acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO3 acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (5%), para proporcionar 2,5-dibromo-1-fluoro-3-nitrobenceno en forma de un sólido blanquecino (0.534 g, 84% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (t, *J*=2.0 Hz, 1H) 8.15 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H).

Intermediario 8B: 2,5-Dibromo-1-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenceno

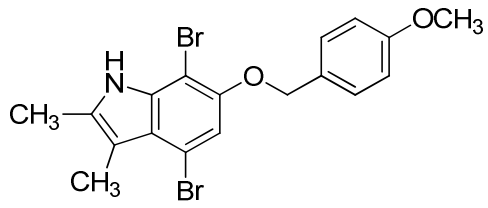


(I-8B)

Una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.637 g, 15.9 mmol) en THF (76 mL) se trató con (4-metoxifenil)metanol (1.89 g, 13.7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con 2,5-dibromo-1-fluoro-3-nitrobenceno (3.40 g, 11.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Agua y NH4Cl acuoso saturado se añadieron y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se cristalizó en EtOAc-hexanos para proporcionar un sólido amarillo (0.879 g). El filtrado de la recolección del sólido se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente gradual de 5-20%) para proporcionar, después de cristalización en EtOAc-hexanos, sólido amarillo adicional

(0.536 g). El filtrado se combinó con material impuro adicional recuperado del efluente de cromatografía en columna y la cristalización se repitió 3 veces, dado sólidos amarillos adicionales. Todos los sólidos se combinaron para proporcionar 2,5-dibromo-1-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenceno (2.28 g, 48%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H) 7.74 (d, *J*=2.2 Hz, 1H) 7.42 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, *J*=8.8 Hz, 2H) 5.26 (s, 2H) 3.78 (s, 3H).

Intermediario 8C: 4,7-Dibromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol



(I-8C)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 4A, pero sustituyendo el bromuro de (*E*)-but-2-en-2-ilmagnesio por bromuro de (*E*)-prop-1-enilmagnesio, el 2,5-dibromo-1-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenceno se convirtió en 4,7-dibromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol en 44% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 438, 440, 442 $(M-H)^+$.

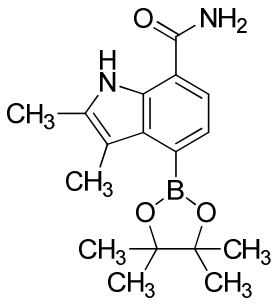
Intermediario 8:

De acuerdo con los procedimientos usados para convertir el intermediario 4B en el intermediario 4D, el 4,7-dibromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol se convirtió en 4-

bromo-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 403, 405 $(M-H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H) 7.71 (br. s., 1H) 7.59 (br. s., 1H) 7.45 (d, *J*=8.6 Hz, 2H) 7.14 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=8.6 Hz, 2H) 5.22 (s, 2H) 3.77 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.30 (s, 3H).

Intermediario 9

2,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



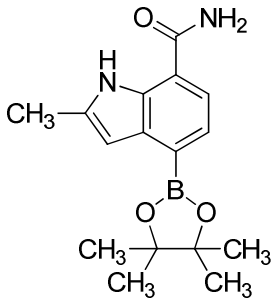
(I-9)

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 1] (0.79 g, 2.96 mmol), 4.4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.751 g, 2.96 mmol), acetato de potasio (0.581 g, 5.91 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.121 g, 0.148 mmol) en 1,4-dioxano (9.9 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 2-3 min, luego se calentó a reflujo bajo nitrógeno. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por CELITE® y los sólidos se lavaron con una mezcla de THF y EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-40%), para proporcionar

2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido vítreo amarillo (0.798 g, 69% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 315 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.01 (br. s., 1H) 7.48 (d, *J*=7.5 Hz, 1H) 7.27 (d, *J*=7.7 Hz, 1H) 5.88 (br. s., 2H) 2.43 (s, 3H) 2.39 (d, *J*=0.4 Hz, 3H) 1.44 (s, 12H).

Intermediario 10

2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

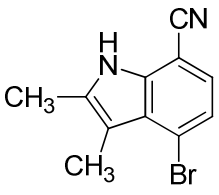


(I-10)

De acuerdo con el procedimiento usado en la preparación del intermediario 9, 4-bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 5] se convirtió en 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida con el 68% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 301 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (br. s., 1H) 8.03 (br. s., 1H) 7.53 (d, J=7.7 Hz, 1H) 7.37 (br. s., 1H) 7.33 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=2.2, 0.9 Hz, 1H) 2.44 (d, J=0.7 Hz, 3H) 1.33 (s, 12H).

Intermediario 11

4-Bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo

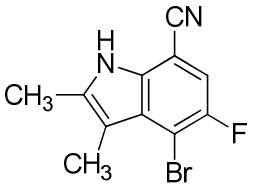


(I-11)

Una suspensión de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 1] (5.65 g, 21.2 mmol) en THF (151 mL) se trató lentamente con oxicloruro de fósforo (13.8 mL, 148 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 h, luego se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó secuencialmente con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y otra vez con agua y se secó al aire. El filtrado orgánico se concentró y el residuo se suspendió en agua. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó secuencialmente con agua, NaHCO3 acuoso saturado y otra vez con agua y se secó al aire. Los dos precipitados juntos proporcionan 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo (4.68 g, 89% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 249, 251 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (br. s., 1H) 7.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 2.39 (s, 3H) 2.34 (s, 3H).

Intermediario 12

4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo

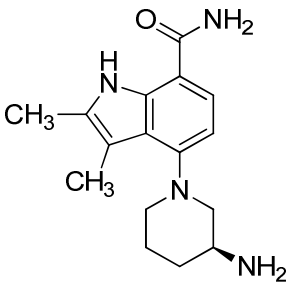


(I-12)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 11, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 2] se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo con el 56% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 267, 269 $(M+H)^+$.

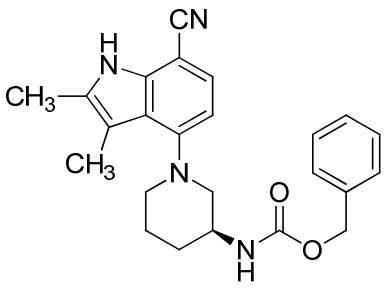
Intermediario 13

(*S*)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-13)

Intermediario 13A: (1-(7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il) carbamato de (*S*)-Bencilo



(I-13A)

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] (2.50 g, 10.0 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo (2.47 g, 10.5 mmol), 2.2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno (0.312 g, 0.502 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.460 g, 0.502 mmol) y Cs_2CO_3 (4.58 g, 14.1 mmol) en 1,4-dioxano (143 mL) se burbujeó con nitrógeno, luego se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con THF, se filtró por CELITE® y los sólidos se lavaron con THF. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 15-30%), para proporcionar (1-(7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo en forma de un sólido amarillo claro (2.13 g, 53% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 403 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (s, 1H) 7.40-7.26 (m, 7H), 6.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1H) 5.08-4.94 (m, 2H) 3.79-3.65 (m, 1H) 3.41 (d, *J*=10.1 Hz, 1H) 3.20 (d, *J*=11.0 Hz, 1H) 2.60 (t, *J*=10.7 Hz, 1H) 2.43-2,16 (m, 7H) 1.92 (d, *J*=9.5 Hz, 1H) 1.86-1,78 (m, 1H) 1.71 (d, *J*=11.2 Hz, 1H) 1.40-1.26 (m, 1H).

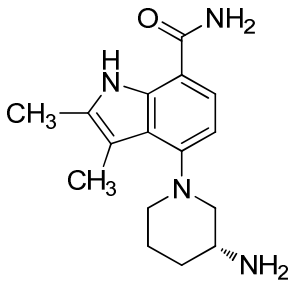
Intermediario 13:

Una suspensión de (1-(7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo (1.69 g, 3.44 mmol) en 80% de H_2SO_4 acuoso (11.3 mL, 172 mmol) se calentó a 60 °C. Después de 2,5 h la mezcla se enfrió hasta temperatura

ambiente, luego se vertió en hielo. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 9-10 con KOH acuoso concentrado. La mezcla resultante se extrajo con 3:1 cloroformo-isopropanol. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar (*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido marrón (1.66 g, 50% de pureza, 99% de rendimiento) que se usó sin ulterior purificación. Espectro de masa *m/z* 287 $(M+H)^+$.

Intermediario 14

(*R*)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

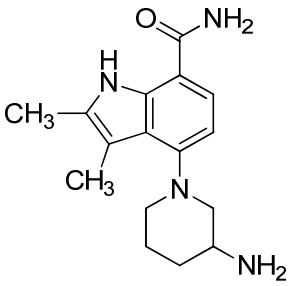


(I-14)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 287 $(M+H)^+$.

Intermediario 15

(*RS*)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

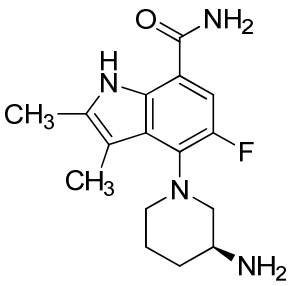


(I-15)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo piperidin-3-ilcarbamato de (*RS*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en (*RS*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 287 $(M+H)^+$.

Intermediario 16

(*S*)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



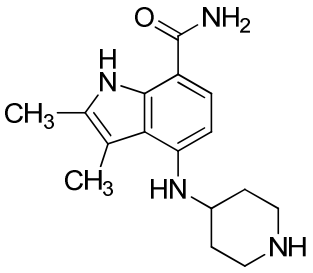
(I-16)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-

indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en (*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 305 $(M+H)^+$.

Intermediario 17

2,3-Dimetil-4-(piperidin-4-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida

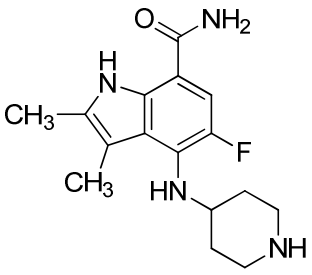


(I-17)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo el 4-aminopiperidin-1-carboxilato bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en 2,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 287 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H) 7.40 (d, *J*=8.1 Hz, 1H) 7.21-6.95 (m, 2H), 6.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 4.87 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 3.89 -3.76 (m, 1H) 3.46 (br. s., 1H) 3.00-2.85 (m, 2H) 2.67-2.54 (m, 2H) 2.37 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 1.94 (d, *J*=9.5 Hz, 2H) 1.36 (d, *J*=9.0 Hz, 2H).

Intermediario 18

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida

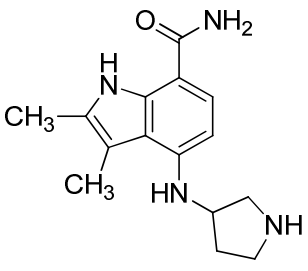


(I-18)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo el 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(piperidin-4-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 305 $(M+H)^+$.

Intermediario 19

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida



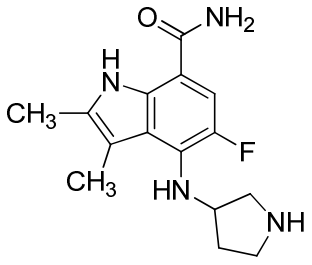
(I-19)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (RS)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de

(*S*)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en (*RS*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 273 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H) 7.77-7.49 (m, 1H) 7.42 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.05 (d, *J*=8.5 Hz, 1H) 5.12 (d, *J*=6.1 Hz, 1H) 4.00 (br. s., 1H) 3.11 (dd, *J*=11.0, 6.1 Hz, 1H) 3.02-2.96 (m, 1H) 2.86-2.81 (m, 1H) 2.78 (dd, *J*=11.9, 3.4 Hz, 1H) 2.36 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.17-2.09 (m, 1H) 1.67 (d, *J*=5.5 Hz, 1H).

Intermediario 20

(*RS*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida

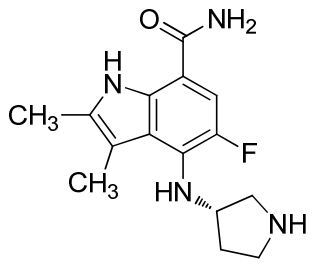


(I-20)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (RS)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 291 $(M+H)^+$.

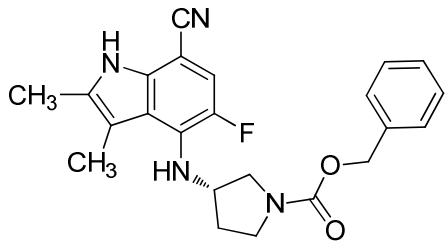
Intermediario 21

(*S*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-21)

Intermediario 21A: 3-((7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo



(I-21A)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 13A pero sustituyendo 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en 3-((7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo con el 39% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 407 $(M+H)^+$.

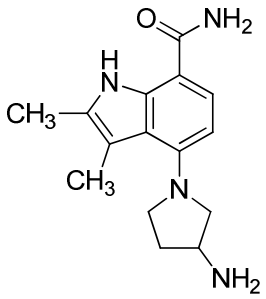
Intermediario 21:

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 13 a partir del intermediario 13A, el 3-((7-

ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo se convirtió en (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida con el 77% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 291 $(M+H)^+$.

Intermediario 22

(*RS*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



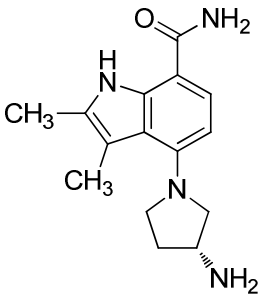
(I-22)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo el pirrolidin-3-ilcarbamato de (*RS*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en (*RS*)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 273 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H) 7.73 (dd, *J*=8.7, 5.6 Hz, 1H) 7.44 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.96 (br. s., 3H), 6.44 (d, *J*=8.1 Hz, 1H) 3.56-3.46 (m, 1H) 3.26-3.08 (m, 3H) 2.82 (dd, *J*=9.5, 5.3 Hz, 1H) 2.33 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.19-2.11 (m, 1H) 1.61-1.50 (m, 1H).

Intermediario 23

(*R*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

carboxamida

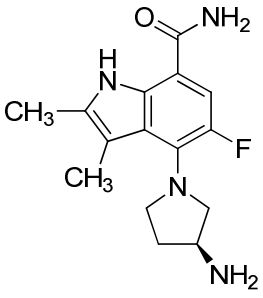


(I-23)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en (*R*)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 273 $(M+H)^+$.

Intermediario 24

(*S*)-4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



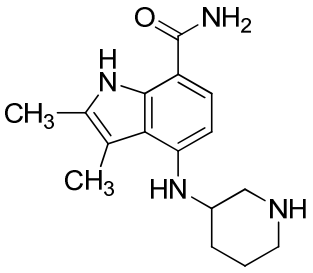
(I-24)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en (*S*)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 291 $(M+H)^+$.

Intermediario 25

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida

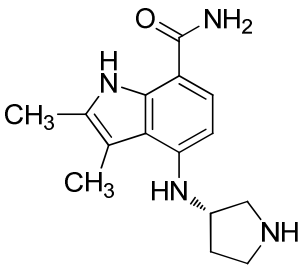


(I-25)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (*RS*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en (*RS*)-2,3-dimetil-4-(piperidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 287 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.56 (br. s., 1H) 7.41 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 6.08 (d, *J*=8.5 Hz, 1H) 5.40-5.23 (m, 1H) 3.77-3.56 (m, 2H) 3.06 (d, *J*=12.2 Hz, 1H) 2.78 (br. s., 1H) 2.70-2.61 (m, 2H) 2.38 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 1.86-1.78 (m, 1H) 1.69-1.60 (m, 2H) 1.52-1.41 (m, 1H).

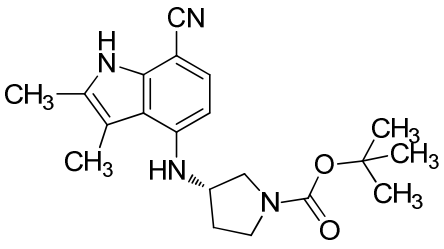
Intermediario 26

(*S*)-2,3-Dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-26)

Intermediario 26A: 3-((7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-*b*utilo

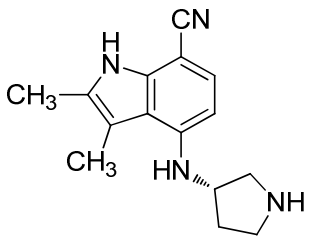


(I-26A)

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] (0.400 g, 1.61 mmol), 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0.336 g, 1.80 mmol) y 1,4-dioxano (15 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. 2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno (0.050 g, 0.080 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.074 g, 0.080 mmol) y Cs_2CO_3 (0.732 g, 2.25 mmol) se añadieron y la mezcla se selló bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C. Después de 19 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua (50 mL) y EtOAc (50 mL) se añadieron y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50

mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 3-((7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un sólido amarillo pálido (0.47 g, 79% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 355 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (s, 1H) 7.24 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 5.36 (br. s., 1H) 4.25-4.08 (m, 1H) 3.69-3.57 (m, 1H) 3.48-3.37 (m, 1H) 3.38-3.31 (m, 1H) 3.27-3.16 (m, 1H) 2.34 (s, 3H) 2.24 (s, 3H) 2.22-2.13 (m, 1H) 1.97-1.86 (m, 1H) 1.49-1.31 (m, 9H).

Intermediario 26B: (*S*)-2,3-Dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carbonitrilo sal de TFA



(I-26B)

Una mezcla de 3-((7-ciano-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0.470 g, 1.33 mmol) y DCM (5 mL) se enfrió hasta 0 °C, se trató con TFA (5 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar (*S*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carbonitrilo crudo, sal de TFA, usado sin ulterior purificación. Espectro de masa *m/z* 255 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400

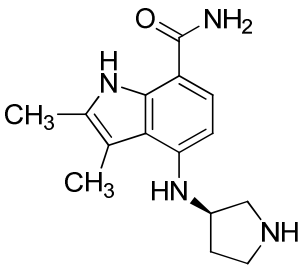
MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H) 8.93-8.72 (m, 1H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.21 (d, *J*=8.6 Hz, 1H) 5.48 (br. s., 1H) 4.27 (br. s., 1H) 3.54-3.44 (m, 1H) 3.42-3.33 (m, 1H) 3.31-3.17 (m, 2H) 2.38 (s, 3H) 2.36-2.28 (m, 1H) 2.26 (s, 3H) 2.09-2.00 (m, 1H).

Intermediario 26:

Una mezcla de (*S*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carbonitrilo, sal de TFA (488 mg, 1.33 mmol) y H_2SO_4 acuoso al 80% (3 mL) se calentó a 60 °C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadió lentamente a NaOH acuoso 10 M a 0 °C. El sobrenadante acuoso se removió del sólido marrón pegajoso resultante por decantación. Se añadió agua al el sólido y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar (*S*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido anaranjado (270 mg, 75% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 273 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H) 7.59 (br. s., 1H) 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 6.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 5.07 (d, *J*=6.8 Hz, 1H) 3.99-3.89 (m, 1H) 3.30 (br. s., 1H) 3.04 (dd, J=11.1, 6.1 Hz, 1H) 2.98-2.88 (m, 1H) 2.82-2.67 (m, 2H) 2.36 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.10 (td, J=13.4, 7.5 Hz, 1H) 1.68-1.53 (m, 1H).

Intermediario 27

(*R*)-2,3-Dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida

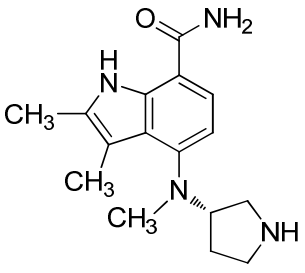


(I-27)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 26 pero sustituyendo 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo por 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en (*R*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa y ^{1}H RMN eran los mismos que aquellos para el intermediario 26.

Intermediario 28

(*S*)-2,3-Dimetil-4-(metil(pirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida



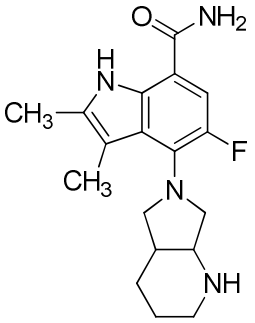
(I-28)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 26 pero sustituyendo 3-

(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo por 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en (*S*)-2,3-dimetil-4-(metil(pirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 287 $(M+H)^+$.

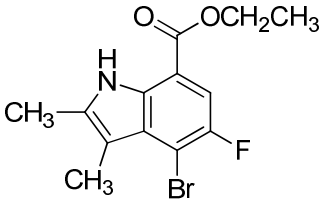
Intermediario 29

(*RS*-*cis*)-5-Fluoro-4-(hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-29)

Intermediario 29A: 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxilato de etilo

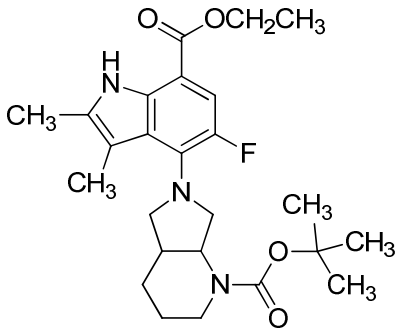


(I-29A)

Una mezcla de ácido 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico [intermediario 2C] (2.00 g, 6.99 mmol) y H_2SO_4 concentrado (0.373 mL, 6.99 mmol) en etanol (30 mL) se agitó a reflujo durante 6 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió en EtOAc y agua y la capa orgánica se secó y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%) para proporcionar 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanquecino (1.67 g, 72% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 314, 316 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.57 (br. s., 1H) 7.54 (d, *J*=9.4 Hz, 1H) 4.45 (q, *J*=7.2 Hz, 2H) 2.49 (d, *J*=0.5 Hz, 3H) 2.40 (s, 3H) 1.46 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

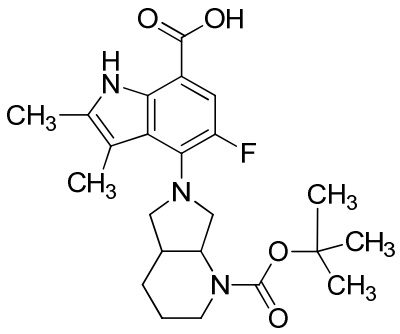
Intermediario 29B: 6-(7-(etoxicarbonil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de (*RS*-*cis*)-*terc*-Butilo



(I-29B)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 13A pero sustituyendo octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de (*RS*-*cis*)-*terc*-butilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxilato de etilo se convirtió en 6-(7-(etoxicarbonil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de (*RS*-*cis*)-*terc*-butilo en forma de un sólido vítreo amarillo claro en 61% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 460 $(M+H)^+$.

Intermediario 29C: ácido (*RS-cis*)-4-(1-(*terc*-Butoxicarbonil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*] piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico

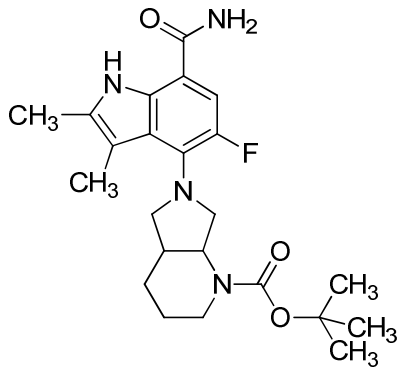


(I-29C)

Una mezcla de 6-(7-(etoxicarbonil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de (*RS-cis*)-*terc*-butilo (91 mg, 0.198 mmol) y NaOH acuoso 1 M (1.98 mL, 1.98 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con HCl acuoso 1 M (hasta pH aproximadamente 6) y se extrae dos veces con EtOAc.

Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar ácido (*RS-cis*)-4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico en forma de un sólido vítreo amarillo (73 mg, 85% de rendimiento), usado sin ulterior purificación. Espectro de masa *m/z* 432 $(M+H)^+$.

Intermediario 29D: 6-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de (*RS*-*cis*)-*terc*-Butilo



(I-29D)

Una solución de ácido (*RS*-*cis*)-4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*] piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxílico (73 mg, 0.169 mmol), NH_4Cl (45.2 mg, 0.846 mmol) y HATU (70.8 mg, 0.186 mmol) en DMF (1 mL) se trató con trietilamina (0.118 mL, 0.846 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para proporcionar 6-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de (*RS*-*cis*)-*terc*-butilo en forma de una goma amarilla (74.2 mg, 92% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 431 $(M+H)^+$.

Intermediario 29:

Una solución de 6-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-

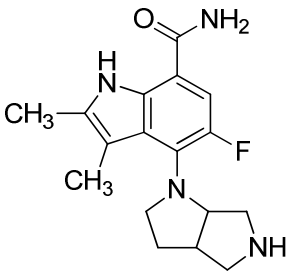
indol-4-il)octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de (*RS*-*cis*)-*terc*-butilo (70 mg, 0.163 mmol) y TFA (0.5 mL, 6.49 mmol) en DCM (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se dividió en DCM y NaHCO3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar (*RS*-*cis*)-5-fluoro-4-(hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido vítreo amarillo (53 mg, 99% de rendimiento), usado sin ulterior purificación. Espectro de masa *m/z* 331 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa de intermediario 29:

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 26 pero sustituyendo octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-1-carboxilato de (*RS*-*cis*)-*terc*-butilo por 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en (*RS*-*cis*)-5-fluoro-4-(hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida.

Intermediario 30

(*RS*-*cis*)-5-Fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

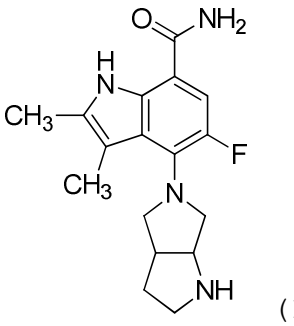


(I-30)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 26 pero sustituyendo hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (RS-cis)-terc-butilo por 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en (*RS*-*cis*)-5-fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 317 $(M+H)^+$.

Intermediario 31

(*RS*-*cis*)-5-Fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



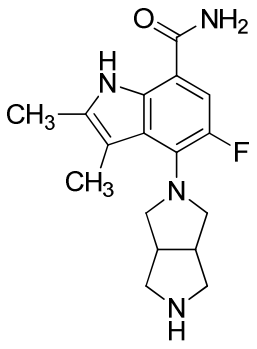
(I-31)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar

el intermediario 26 pero sustituyendo hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de (*RS*-*cis*)-*terc*-butilo por 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en (*RS*-*cis*)-5-fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 317 $(M+H)^+$.

Intermediario 32

cis-5-Fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

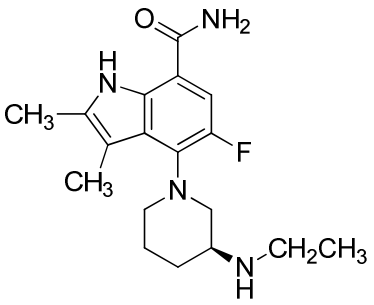


(I-32)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 26 pero sustituyendo hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *cis*-*terc*-butilo por 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en *cis*-5-fluoro-4-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 317 $(M+H)^+$.

Intermediario 33

(*S*)-4-(3-(Etilamino)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

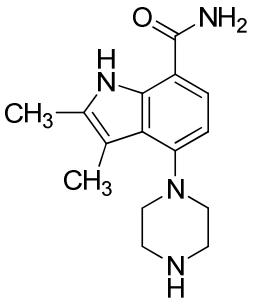


(I-33)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 26 pero sustituyendo etil(piperidin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo por 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en (*S*)-4-(3-(etilamino)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida.

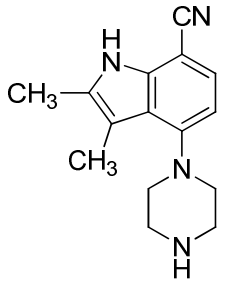
Intermediario 34

2,3-Dimetil-4-(piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-34)

Intermediario 34A: 2,3-Dimetil-4-(piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carbonitrilo



(I-34A)

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] (100 mg, 0.401 mmol), piperazina (69.2 mg, 0.803 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (18.4 mg, 0.020 mmol), 2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno (12.5 mg, 0.020 mmol) y Cs_2CO_3 (183 mg, 0.562 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) en un recipiente de reacción sellado se sometió a tres ciclos de evaluación-relleno con nitrógeno. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el precipitado recolectado se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con MeOH-DCM (gradiente de 0-30%), para proporcionar 2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido marrón claro (56 mg, 55% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 255 $(M+H)^+$.

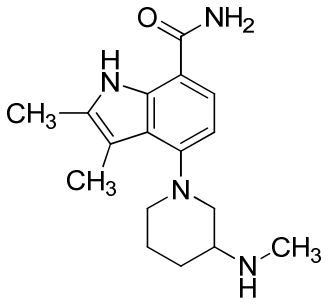
Intermediario 34:

Una mezcla de 2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carbonitrilo (56 mg, 0.220 mmol) y H_2SO_4 acuoso al 80% (2 mL) se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo y el pH de la mezcla resultante se ajustó a aproximadamente

10 con KOH sólido. La mezcla luego se extrajo 3 veces con una mezcla de 3:1 DCM-isopropanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido amarillo (35 mg, 58% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 273 $(M+H)^+$.

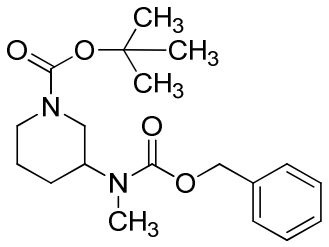
Intermediario 35

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-35)

Intermediario 35A: 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*terc*-Butilo

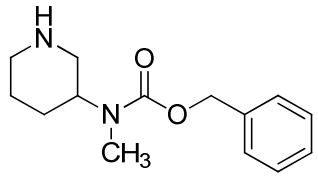


(I-35A)

Una solución de 3-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo (1.60 g, 7.47 mmol) y DIEA (1.57 mL, 8.96 mmol) en DCM (29.9 mL) se enfrió hasta 0 °C y lentamente se trató con cloroformiato de bencilo (1.08 mL, 7.54 mmol). La

mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (2.56 g, 98% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 371 $(M+Na)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.29 (m, 5H) 5.16 (s, 2H) 4.21-3.81 (m, 3H) 2.87 (s, 3H) 2.76 (t, *J*=10.9 Hz, 1H) 2.56 (t, *J*=11.9 Hz, 1H) 1.85 (d, *J*=12.3 Hz, 1H) 1.78-1.70 (m, 1H) 1.66-1.60 (m, 1H) 1.45 (br. s., 10H).

Intermediario 35B: metil(piperidin-3-il)carbamato de (*RS*)-Bencilo



(I-35B)

Una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo (2.56 g, 7.34 mmol) en DCM (14.7 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con TFA (2.80 mL, 36.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se concentró. El residuo se dividió en NaOH acuoso 1 M y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar metil(piperidin-3-il)carbamato de (*RS*)-bencilo en forma de un aceite amarillo claro (1.71 g, 94% de rendimiento). Espectro

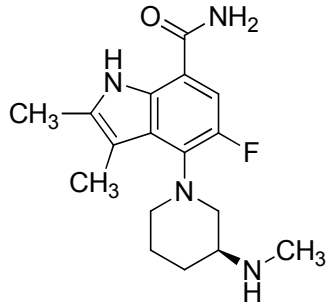
de masa *m/z* 249 $(M+H)^+$.

Intermediario 35:

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo metil(piperidin-3-il)carbamato de (*RS*)-bencilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 11] se convirtió en (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 301 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H) 7.81 (br. s., 1H) 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H) 7.10 (br. s., 1H), 6.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 2.70 (br. s., 1H) 2.59 (br. s., 1H) 2.37-2.29 (m, 10H) 1.97 (d, *J*=10.4 Hz, 1H) 1.89 (s, 3H) 1.81-1.65 (m, 2H) 1.13 (br. s., 1H).

Intermediario 36

(*S*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (I-36)

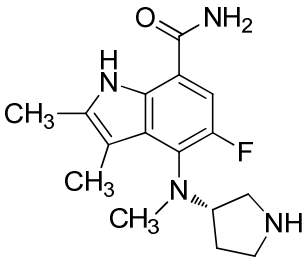


De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13 pero sustituyendo metil(piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo por piperidin-3-ilcarbamato de (*S*)-bencilo, el 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 319 $(M+H)^+$.

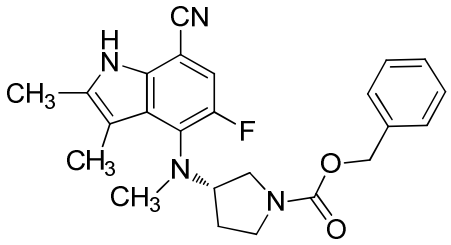
Intermediario 37

(*S*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(metil(pirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-37)

Intermediario 37A: 3-((7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il) (metil)amino)-pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-Bencilo



(I-37A)

Una mezcla de 3-((7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo [intermediario 21A] (0,114 g, 0.280 mmol), paraformaldehído (0.025 g, 0.841 mmol), ácido acético (0.048 mL, 0.841 mmol) y cianoborhidruro de sodio (0.035 g, 0.561 mmol) en MeOH (2.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se calentó a 50 °C durante aproximadamente 24 h,

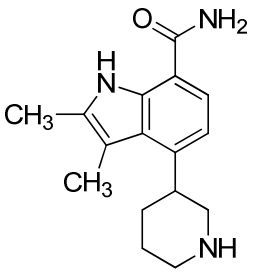
luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La capa orgánica se recolectó y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexano (5%, 13% y 20%, secuencialmente), para dar 3-((7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo en forma de un aceite viscoso incoloro (0.049 g, 42% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 421 $(M+H)^+$.

Intermediario 37:

De acuerdo con el procedimiento usado en la última etapa de la preparación del intermediario 13, 3-((7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)(metil)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-bencilo se convirtió en (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(metil (pirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida en 94% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 305 $(M+H)^+$.

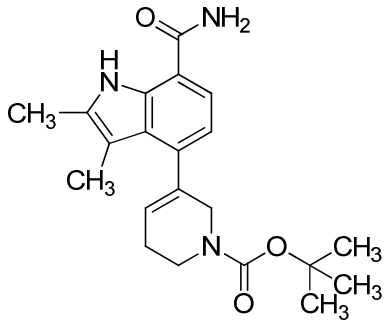
Intermediario 38

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



(I-38)

Intermediario 38A: 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-Butilo

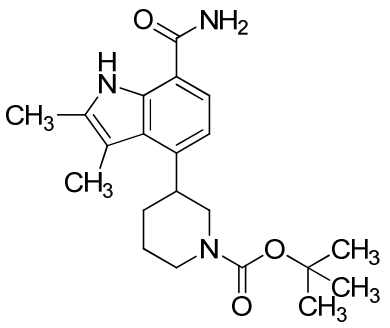


(I-38A)

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 1] (175 mg, 0.655 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (203 mg, 0.655 mmol), 1.4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min y se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (32.1 mg, 0.039 mmol) y Cs_2CO_3 (640 mg, 1.97 mmol). La mezcla se selló bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90 °C. Después de 15 h la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 mL) y agua (15 mL). Las capas se

separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido amarillo (174 mg, 69% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 370 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H) 7.91 (br. s., 1H) 7.50 (d, *J*=7.7 Hz, 1H) 7.23 (br. s., 1H), 6.75 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.62 (br. s., 1H) 3.62-3.56 (m, 2H) 2.40-2.29 (m, 5H) 2.13 (s, 3H) 1.97-1.87 (m, 2H) 1.55-1.31 (m, 9H).

Intermediario 38B: (*RS*)-3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-Butilo



(I-38B)

Una mezcla de 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (94 mg, 0.254 mmol), DMF (1 mL) y MeOH (5 mL) se trató con paladio sobre carbón (94 mg) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 20 h, paladio sobre

carbón adicional (94 mg) se añadió y la agitación bajo una atmósfera de hidrógeno se continuó durante un total de 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron secuencialmente con salmuera y LiCl acuoso al 10%, se secó y se concentró para proporcionar 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo en forma de un sólido amarillo (72.5 mg, 73% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 372 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H) 7.91 (br. s., 1H) 7.51 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.22 (br. s., 1H), 6.87 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 4.15-4.06 (m, 1H) 3.50-3.38 (m, 1H) 2.93-2.73 (m, 2H) 2.60 (s, 6H) 1.96-1,88 (m, 1H) 1.86-1.67 (m, 2H) 1.61-1.47 (m, 1H) 1.40 (s, 9H) 1.28-1,21 (m, 1H).

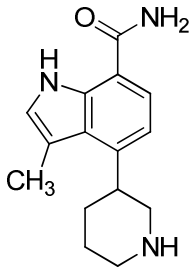
Intermediario 38:

Una solución de 3-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il) piperidin-1-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo (74 mg, 0.179 mmol) en DCM (2 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató lentamente con TFA (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA en forma de un sólido amarillo (76 mg, rendimiento cuantitativo). Espectro de masa *m/z* 272 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H) 7.93 (br. s., 1H) 7.54 (d,

J=7.9 Hz, 1H) 7.27 (br. s., 1H), 6.89 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 3.86-3,75 (m, 1H) 3.35 (d, *J*=11.9 Hz, 2H) 3.27-3.13 (m, 1H) 3.03-2.84 (m, 1H) 2.41-2.32 (m, 6H) 1.93 (d, *J*=11.9 Hz, 1H) 1.88-1.70 (m, 2H) 1.30-1.22 (m, 1H) 0.95 (d, *J*=7.0 Hz, 1H).

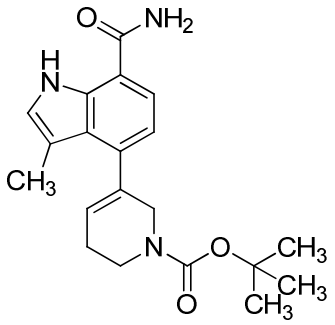
Intermediario 39

(*RS*)-3-Metil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-39)

Intermediario 39A: 3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-Butilo

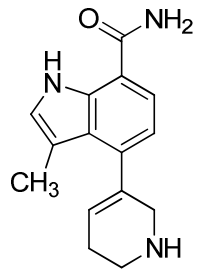


(I-39A)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 38A, 4-bromo-3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 4] se convirtió en 3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo en 53% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 356 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.42-7.27 (m, 1H) 7.16-7.03 (m, 1H), 6.97-6.73 (m, 2H) 3.75-3.59 (m, 2H) 2.43 (br.

s., 2H) 2.30 (s, 3H) 2.02 (br. s., 2H) 1.54-1.37 (m, 9H).

Intermediario 39B: 3-Metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-39B)

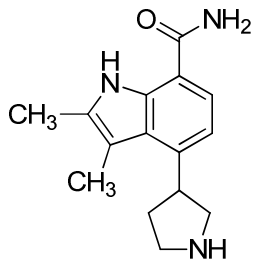
De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 38 a partir del intermediario 38B, seguido por neutralización de la sal de TFA resultante, 3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 3-metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en 93% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 256 $(M+H)^+$.

Intermediario 39:

Una solución de 3-metil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (20 mg, 0.078 mmol) en MeOH (3 mL) se trató con paladio sobre carbón (8.3 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para proporcionar (*RS*)-3-metil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido blanco (20 mg, 99% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 258 $(M+H)^+$.

Intermediario 40

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

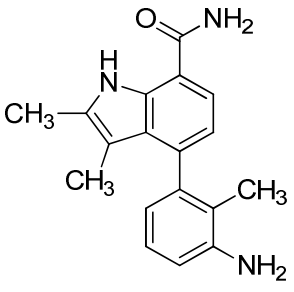


(I-40)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 38 pero sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo por 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo, el 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 1] se convirtió en (*RS*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 258 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H) 8.92 (br. s., 1H) 7.96 (s, 1H) 7.58 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.29 (br. s., 1H), 6.99 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 4.35-4.17 (m, 1H) 3.69-3,57 (m, 1H) 3.48-3.39 (m, 1H) 3.38-3,30 (m, 1H) 3.27-3,17 (m, 1H) 2.37 (s, 6H) 2.36-2.29 (m, 1H) 2.15-2.03 (m, 1H).

Intermediario 41

4-(3-Amino-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



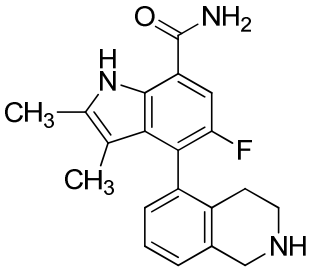
(I-41)

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 1] (0,25 g, 0.936 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] (0,229 g, 0.983 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.054 g, 0.047 mmol) en tolueno (10.8 mL) y etanol (3.6 mL) se burbujeó con argón durante aproximadamente 2 a 3 min. La mezcla se trató con Na_2CO_3 acuoso 2 M (1.17 mL, 2.34 mmol), se burbujeó otra vez con argón y el recipiente de reacción se selló bajo argón y se calentó a 90 °C. Después de 16 h la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y EtOAc. La fase orgánica se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-70%), para proporcionar 4-(3-amino-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido amarillo claro (0.142 g, 52% de rendimiento).

Espectro de masa *m/z* 294 $(M+H)^+$.

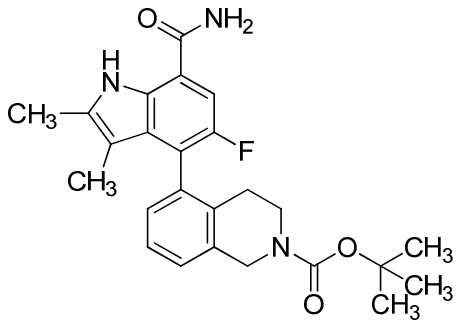
Intermediario 42

(*RS*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-42)

Intermediario 42A: (*RS*)-5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-Butilo



(I-42A)

Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 2] (0.200 g, 0.701 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0.302 g, 0.842 mmol), K_3PO_4 acuoso 2 M (1,05 mL, 2.10 mmol) y THF (4 mL) se sometió a 3 ciclos de evaluación-relleno con nitrógeno. Aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.023 g, 0.035 mmol) se añadió y la mezcla se sometió a 2 ciclos más de evaluación-

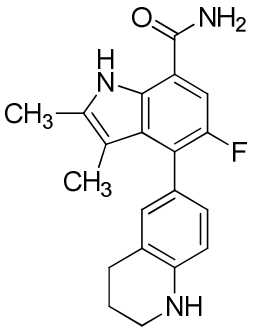
relleno con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar (*RS*)-5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanquecino (0.307 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masa *m/z* 438 $(M+H)^+$.

Intermediario 42:

Una mezcla de (*RS*)-5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0.312 g, 0.713 mmol) y TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con Na_2HPO_4 acuoso 1.5 m y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido anaranjado (0.241 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$.

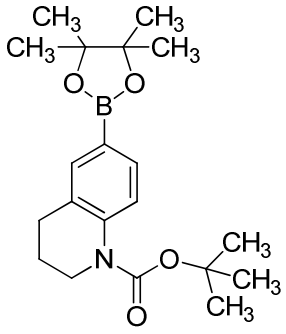
Intermediario 43

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



(I-43)

Intermediario 43A: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-Butilo



(I-43A)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 9, 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco en 82% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 360 $(M+H)^+$, 304 $(M+H-C_4H_8)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71-7.66 (m, 1H) 7.62-7.57 (m, 1H) 7.56 (s, 1H) 3.77-3,68 (m, 2H) 2.79 (t, *J*=6.6

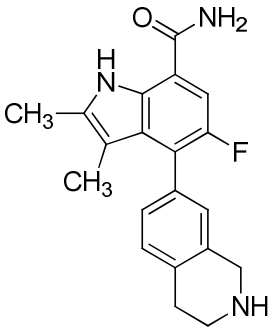
Hz, 2H) 1.93 (dt, *J*=12.5, 6.4 Hz, 2H) 1.54 (s, 9H) 1.36 (s, 12H).

Intermediario 43:

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 42 pero omitiendo el tratamiento con Na_2HPO_4 acuoso en la última etapa, el 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$.

Intermediario 44

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de sal

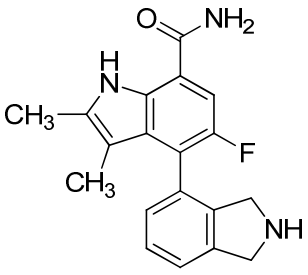


(I-44)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 43, de terc-butilo 7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$.

Intermediario 45

5-Fluoro-4-(isoindolin-4-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

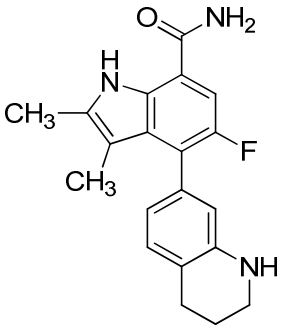


(I-45)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 43, 4-bromoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo se convirtió en 5-fluoro-4-(isoindolin-4-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$.

Intermediario 46

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



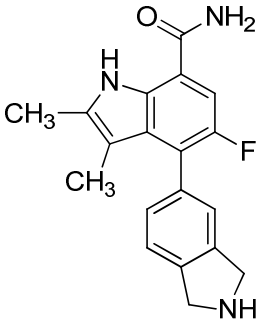
(I-46)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 43, 7-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1*H*-indol-7-

carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$.

Intermediario 47

5-Fluoro-4-(isoindolin-5-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

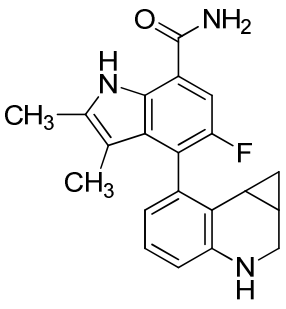


(I-47)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 43, 5-bromo-isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo se convirtió en 5-fluoro-4-(isoindolin-5-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$.

Intermediario 48

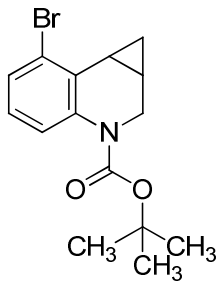
(*RS*-*cis*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



(I-48)

Intermediario 48A: 7-bromo-1*a*,2-dihidro-1*H*-

ciclopropa[*c*]quinolin-3(7*bH*)-carboxilato de (RS-cis)-terc-butilo



(I-48A)

Una solución de (*RS-cis*)-7-bromo-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolina [preparada de acuerdo con procedimientos descritos en el Ejemplo 9 de la publicación PCT N.° WO 2012/149236] (700 mg, 3.12 mmol) y di-*terc*-butil dicarbonato (1.08 mL, 4.69 mmol) en 1,4-dioxano (5.0 mL) se agitó a 80 °C durante 18. La mezcla enfriada se diluyó con NaHCO3 acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para proporcionar 7-bromo-1*a*,2-dihidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-3(7*bH*)-carboxilato de (RS-cis)-terc-butilo en forma de una goma marrón clara (963 mg, 67% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 324, 326 $(M+H-C_4H_8)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H) 7.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.95 (t, *J*=8.0 Hz, 1H) 4.51 (dd, *J*=13,0, 1.3 Hz, 1H) 2.94 (d, *J*=12.1 Hz, 1H) 2.44 (td, *J*=8.6, 4.5 Hz, 1H) 1.88 (dtq, *J*=8.0, 5.8, 1.9 Hz, 1H) 1.47 (s, 9H) 1.11 (td, *J*=8.3, 5.3 Hz, 1H) 0.74 (q, *J*=4,9

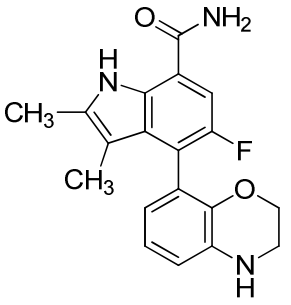
Hz, 1H).

Intermediario 48:

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 43, 7-bromo-1*a*,2-dihidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-3(7*bH*)-carboxilato de (RS-cis)-terc-butilo se convirtió en (*RS-cis*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 350 $(M+H)^+$.

Intermediario 49

4-(3,4-Dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



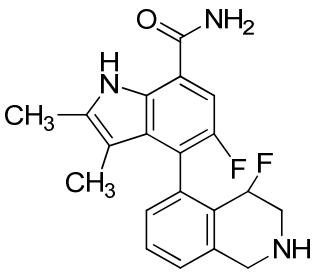
(I-49)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 48, 8-bromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina [preparada de acuerdo con procedimientos descritos en el Ejemplo 10 de la publicación PCT N.° WO 2012/149236] se convirtió en 4-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 340 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H) 8.01 (br. s., 1H) 7.45

(d, *J*=10.8 Hz, 1H) 7.40 (br. s., 1H), 6.77-6.68 (m, 1H), 6.63 (dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J*=7.5, 1.6 Hz, 1H) 4.08-3,92 (m, 2H) 3.31-3,22 (m, 2H) 2.29 (s, 3H) 1.62 (s, 3H).

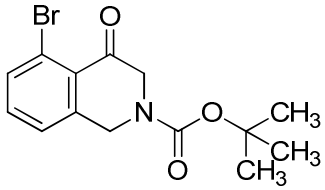
Intermediario 50

(*RS*)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



(I-50)

Intermediario 50A: 5-bromo-4-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo

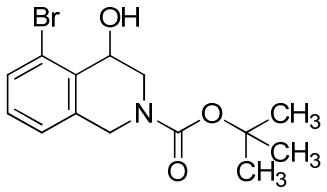


(I-50A)

Una mezcla de clorhidrato de 5-bromo-2,3-dihidroisoquinolin-4(1*H*)-ona (1.05 g, 4.00 mmol), di-*terc*-butil dicarboxilato (1.02 mL, 4.40 mmol) y trietilamina (1.67 mL, 12.0 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%), para proporcionar 5-bromo-4-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo en forma de una goma (640 mg, 47%

de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 270, 272 $(M+H-C_4H_8)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (dt, *J*=7.9, 0.6 Hz, 1H) 7.40-7.32 (m, 1H) 7.31-7.26 (m, 1H) 4.75 (s, 2H) 4.37 (s, 2H) 1.50 (s, 9H).

Intermediario 50B: 5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (*RS*)-terc-butilo

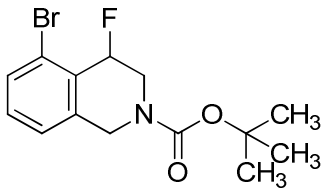


(I-50B)

Una solución de 5-bromo-4-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.460 mmol) en THF (3.0 mL) y MeOH (3.0 mL) se trató con borhidruro de sodio (17.4 mg, 0.460 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%) para proporcionar de 5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo en forma de un sólido vítreo blanco (137 mg, 86% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 254, 256 $(M+H-(H_2O+C_4H_8))^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (dd, *J*=8.3, 0.6 Hz, 1H) 7.21-7.15 (m, 1H) 7.14-7.09 (m, 1H) 5.02 (br. s., 2H) 4.48 (d, *J*=10.8 Hz, 1H) 4.26 (d, *J*=17,2 Hz, 1H) 3.19 (d, *J*=12.3 Hz, 1H) 2.36 (br. s., 1H) 1.52 (s, 9H).

Intermediario 50C: de (RS)-terc-butilo 5-bromo-4-fluoro-

3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato



(I-50C)

Una solución de 5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo (137 mg, 0.417 mmol) en DCM (5.0 mL) a -78 °C se trató gota a gota con trifluoruro de dietilaminoazufre [DAST] (0.331 mL, 2.51 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. La mezcla se trató con NaHCO3 acuoso saturado (5.0 mL). La capa de DCM se separó, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para proporcionar 5-bromo-4-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo en forma de una goma incolora (100 mg, 69% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 254, 256 $(M+H-(HF+C_4H_8))^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.25 (td, *J*=7.8, 2.1 Hz, 1H) 7.20-7.13 (m, 1H) 5.95-5.64 (m, 1H) 5.25-4.91 (m, 1H) 4.69 (br. s., 1H) 4.26 (br. s., 1H) 3.43-3,03 (m, 1H) 1.52 (s, 9H).

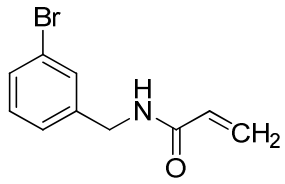
Intermediario 50:

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 43, 5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo se

convirtió en (*RS*)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 356 $(M+H)^+$.

Intermediario 51

N-(3-Bromobencil)acrilamida

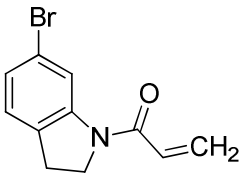


(I-51)

Una solución de (3-bromofenil)metanamina (0.500 g, 2.69 mmol) en DCM (13.4 mL) a 0 °C se trató con DIEA (0.939 mL, 5.37 mmol), luego se trató gota a gota con cloruro de acriloílo (0.240 mL, 2.96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 30-45%), para proporcionar *N*-(3-bromobencil)acrilamida en forma de un sólido blanco (0.476 g, 74% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 240, 242 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.40 (m, 2H) 7.25-7.19 (m, 2H), 6.35 (dd, *J*=16,9, 1.3 Hz, 1H), 6.17-6.09 (m, 1H) 5.84 (br. s., 1H) 5.71 (dd, *J*=10.2, 1.4 Hz, 1H) 4.52 (d, *J*=5.9 Hz, 2H).

Intermediario 52

1-(6-Bromoindolin-1-il)prop-2-en-1-ona

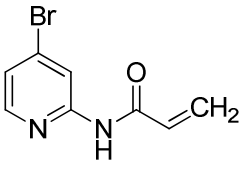


(I-52)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 51, la 6-bromoindolina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la publicación PCT N.° WO 2010/093949, Ejemplo 82, Etapa 1] se convirtió en 1-(6-bromoindolin-1-il)prop-2-en-1-ona en 94% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 252, 254 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (br. s., 1H) 7.21-7.19 (m, 2H), 6.79-6.66 (m, 1H), 6.31 (dd, *J*=16,7, 2.2 Hz, 1H) 5.84 (dd, *J*=10.3, 2.2 Hz, 1H) 4.23 (t, *J*=8.6 Hz, 2H) 3.12 (t, *J*=8.5 Hz, 2H).

Intermediario 53

N-(4-Bromopiridin-2-il)acrilamida

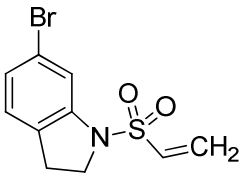


(I-53)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 51, 4-bromo-2-aminopiridina se convirtió en *N*-(4-bromopiridin-2-il)acrilamida en 50% de rendimiento después de purificación por HPLC preparativa en fase inversa. Espectro de masa *m/z* 227, 229 $(M+H)^+$.

Intermediario 54

6-Bromo-1-(vinilsulfonil)indolina

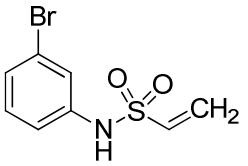


(I-54)

Una solución de 6-bromoindolina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la publicación PCT No. WO 2010/093949, Ejemplo 82, Etapa 1] (0.290 g, 0.732 mmol) en DCM (3.7 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con DIEA (0.205 mL, 1.17 mmol), luego se trató gota a gota con cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0.092 mL, 0.879 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-20%), para proporcionar 6-bromo-1-(vinilsulfonil)indolina en forma de un sólido blanco (0.148 g, 70% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 288, 290 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (d, *J*=1.1 Hz, 1H) 7.25-7.17 (m, 2H), 6.94 (dd, *J*=16,3, 9,9 Hz, 1H), 6.32-6.18 (m, 2H) 3.94 (t, *J*=8.5 Hz, 2H) 3.06 (t, *J*=8.5 Hz, 2H).

Intermediario 55

N-(3-Bromofenil)etensulfonamida

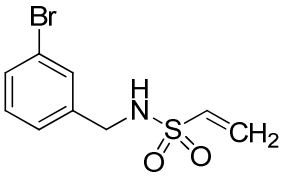


(I-55)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 54, la 3-bromoanilina se convirtió en *N*-(3-bromofenil)etensulfonamida en 17% de rendimiento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.29 (m, 2H) 7.20 (t, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.13-7.09 (m, 1H), 6.57 (dd, *J*=16.4, 9,8 Hz, 1H), 6.37-6.31 (m, 2H), 6.02 (d, *J*=9.9 Hz, 1H).

Intermediario 56

N-(3-Bromobencil)etensulfonamida

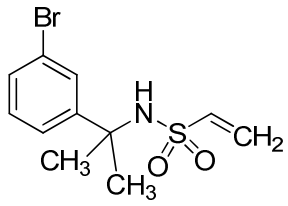


(I-56)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 54, (3-bromofenil) metanamina se convirtió en *N*-(3-bromobencil)etensulfonamida en 41% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 298, 300 $(M+Na)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.43 (m, 2H) 7.29-7.21 (m, 2H), 6.51 (dd, *J*=16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.28 (d, *J*=16,5 Hz, 1H) 5.96 (d, *J*=9.9 Hz, 1H) 4.64 (br. s., 1H) 4.20 (d, *J*=6.2 Hz, 2H).

Intermediario 57

N-(2-(3-Bromofenil)propan-2-il)etensulfonamida

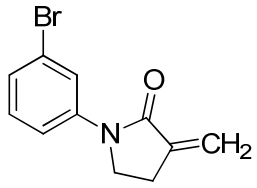


(I-57)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 54, la 2-(3-bromofenil)propan-2-amina se convirtió en *N*-(2-(3-bromofenil)propan-2-il)etensulfonamida en 74% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 326, 328 $(M+Na)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (t, *J*=1.9 Hz, 1H) 7.42 (dddd, *J*=7.9, 4.9, 1.9, 1.0 Hz, 2H) 7.26-7.21 (m, 1H), 6.37 (dd, *J*=16.5, 9,7 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=16,5 Hz, 1H) 5.72 (d, *J*=9.7 Hz, 1H) 4.64 (s, 1H) 1.73 (s, 6H).

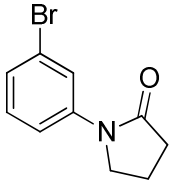
Intermediario 58

1-(3-Bromofenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona



(I-58)

Intermediario 58A: 1-(3-Bromofenil)pirrolidin-2-ona

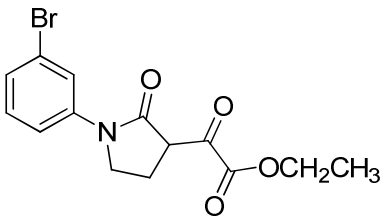


(I-58A)

Una mezcla de dihidrofuran-2(3*H*)-ona (1.51 mL, 19.7

mmol), 3-bromoanilina (1.79 mL, 16.5 mmol) y HCl acuoso concentrado (0.70 mL) se calentó a 160 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Más dihidrofuran-2(3*H*)-ona (0.5 mL) se añadió y el calentamiento se reanudó a 160 °C. Después de a total de 36 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 40-50%), para proporcionar 1-(3-bromofenil)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido (4.16 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masa *m/z* 240, 242 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (t, *J*=2.0 Hz, 1H) 7.65-7.60 (m, 1H) 7.30-7.27 (m, 1H) 7.26-7.20 (m, 1H) 3.85 (t, *J*=7.0 Hz, 2H) 2.63 (t, *J*=8.0 Hz, 2H) 2.23-2.10 (m, 2H).

Intermediario 58B: 2-(1-(3-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-oxoacetato de etilo



(I-58B)

Una mezcla agitada de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1.84 g, 46.0 mmol) en THF (43.8 mL) se trató lentamente con una solución de 1-(3-bromofenil)pirrolidin-2-ona (4,15 g, 16.4 mmol) y dietiloxalato (4.45 mL, 32.8 mmol)

en THF (21.9 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Ácido acético (1.03 mL, 18.1 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se dividió en EtOAc y agua. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2-3 con HCl acuoso 1 M y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-30%), para proporcionar un sólido blanco pegajoso. Esto se suspendió en EtOAc y el precipitado se recolectó por filtración para proporcionar 2-(1-(3-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-oxoacetato de etilo en forma de un sólido blanco (1.71 g, 31% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 340, 342 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H) 8.08-8,05 (m, 1H) 7.67 (dt, *J*=7.0, 2.2 Hz, 1H) 7.44-7.39 (m, 2H) 4.27 (q, *J*=7.2 Hz, 2H) 3.97 (t, *J*=7.0 Hz, 2H) 3.07 (t, *J*=6.9 Hz, 2H) 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

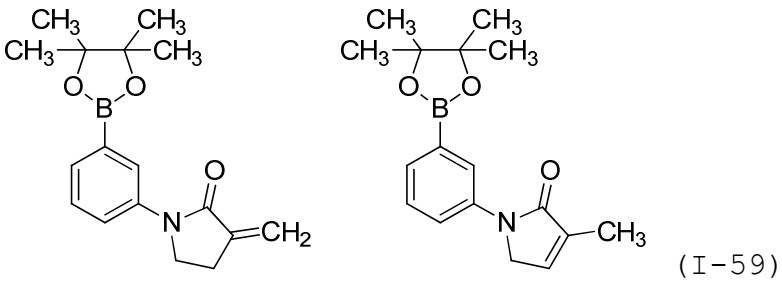
Intermediario 58:

Una suspensión de 2-(1-(3-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (1.71 g, 5.03 mmol) y dietilamina (1.57 mL, 15.1 mmol) en agua (10.1 mL) a 0 °C se trató lentamente con formaldehído acuoso al 36,5% (1.52 mL, 20.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, formando un sólido pegajoso. El sobrenadante se removió

por decantación y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-30%), para proporcionar 1-(3-bromofenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona en forma de un sólido blanco (0.497 g, 39% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 252, 254 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (t, *J*=1.9 Hz, 1H) 7.76-7.71 (m, 1H) 7.33-7.29 (m, 1H) 7.28-7.23 (m, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H) 5.50-5.46 (m, 1H) 3.88-3,81 (m, 2H) 2.92 (tt, *J*=6.9, 2.6 Hz, 2H).

Intermediario 59

Mezcla de 3-metilen-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) pirrolidin-2-ona y 3-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona



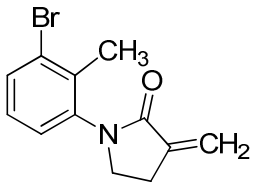
(I-59)

Una mezcla de 1-(3-bromofenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona [intermediario 58] (0,22 g, 0.873 mmol), 4.4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.233 g, 0.916 mmol), acetato de potasio (0.171 g, 1.745 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0,036 g, 0.044 mmol) en 1,4-dioxano (2.18 mL) se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 2-3

min, luego se calentó a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. Los sólidos se lavaron con EtOAc, MeOH y acetona y los filtrados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-30%), para proporcionar una mezcla de 3-metilen-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona y 3-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirrol-2(5*H*)-ona en forma de un sólido incoloro. Espectro de masa *m/z* 300 $(M+H)^+$.

Intermediario 60

1-(3-Bromo-2-metilfenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona

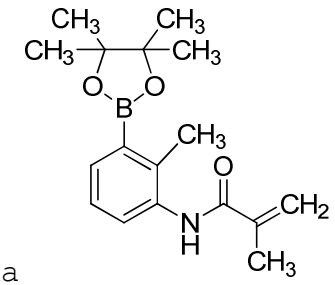


(I-60)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 58, 3-bromo-2-metilanilina se convirtió en 1-(3-bromo-2-metilfenil)-3-metilenpirrolidin-2-ona. Espectro de masa *m/z* 266, 268 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (dd, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H) 7.19-7.08 (m, 2H), 6.17-6.10 (m, 1H) 5.51-5.43 (m, 1H) 3.76-3.68 (m, 2H) 2.98 (tt, *J*=6.8, 2.6 Hz, 2H) 2.30 (s, 3H).

Intermediario 61

N-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metacrilamida

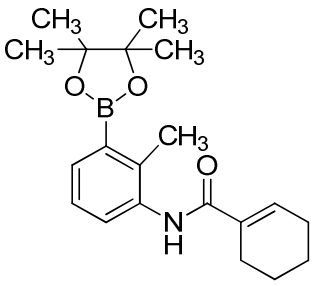


(I-61)

Una solución de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] (0.200 g, 0.858 mmol), EDC (0.296 g, 1.54 mmol), HOBT (0.236 g, 1.54 mmol), ácido metacrílico (0.073 mL, 0.867 mmol) y DIEA (0.420 mL, 2.40 mmol) en THF (7.2 mL) y DCM (7.2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-30%), para proporcionar *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metacrilamida en forma de un sólido blanquecino (0.164 g, 64% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 302 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H) 7.50 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H) 7.34-7.29 (m, 1H) 7.20-7.14 (m, 1H) 5.84 (s, 1H) 5.50-5.47 (m, 1H) 2.32 (s, 3H) 1.96 (s, 3H) 1.31 (s, 12H).

Intermediario 62

N-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclohex-1-enecarboxamida

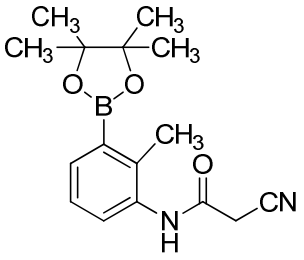


(I-62)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 61 pero sustituyendo ácido ciclohex-1-encarboxílico por ácido metacrílico, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)ciclohex-1-enecarboxamida en 55% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 342 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H) 7.48 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H) 7.31 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H) 7.15 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H) 2.31 (s, 3H) 2.29-2.23 (m, 2H) 2.18 (dd, *J*=5.9, 2.2 Hz, 2H) 1.68-1.54 (m, 4H) 1.30 (s, 12H).

Intermediario 63

2-Ciano-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida

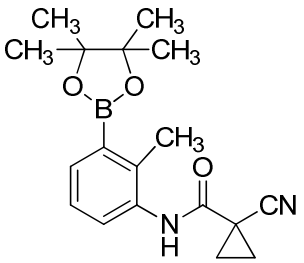


(I-63)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 61 pero sustituyendo el ácido 2-cianoacético por ácido metacrílico, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] se convirtió en 2-ciano-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida en 89% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 301 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H) 7.52-7.47 (m, 1H) 7.43-7.38 (m, 1H) 7.18 (t, *J*=7.6 Hz, 1H) 3.91 (s, 2H) 2.34 (s, 3H) 1.30 (s, 12H).

Intermediario 64

1-Ciano-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxamida

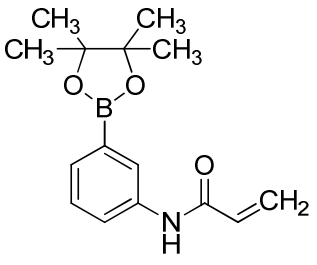


(I-64)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 61 pero sustituyendo el ácido 1-cianociclopropancarboxílico por ácido metacrílico, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] se convirtió en 1-ciano-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxamida en el 60% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 327 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H) 7.54 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H) 7.30 (dd, *J*=7.9, 1.3 Hz, 1H) 7.22-7.15 (m, 1H) 2.31 (s, 3H) 1.72-1.66 (m, 2H) 1.66-1.60 (m, 2H) 1.31 (s, 12H).

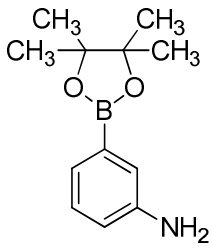
Intermediario 65

N-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida



(I-65)

Intermediario 65A: 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



(I-65A)

Una mezcla de 3-bromoanilina (1.00 g, 5.81 mmol), 4.4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.55 g, 6.10 mmol) y acetato de potasio (1.14 g, 11.6 mmol) en 1,4-dioxano (14.5 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.114 g, 0.140 mmol) y se burbujeó con nitrógeno durante 5 min más. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2.75 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. Los sólidos se lavaron con EtOAc y THF. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-25%), para proporcionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en forma de un sólido blanquecino (1.27 g, rendimiento cuantitativo). Espectro de masa *m/z* 220 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.13 (m, 3H), 6.82-6.77 (m, 1H) 3.64 (br. s., 2H) 1.35 (s, 12H).

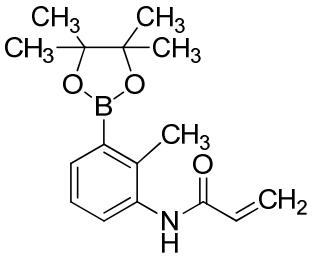
Intermediario 65:

Una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)anilina (0.300 g, 1.37 mmol) y DIEA (0.311 mL, 1.78 mmol) en DCM (9.1 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de acriloílo (0.117 mL, 1.44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, luego se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 15-40%), para proporcionar *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) acrilamida en forma de un sólido blanco (0.292 g, 78% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 270 $(M+H)^+$.

Intermediario 66

N-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida



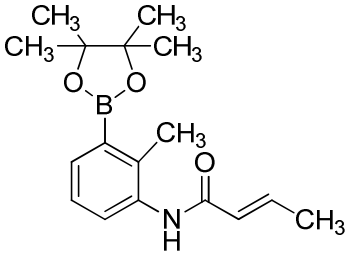
(I-66)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 65, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida en 80% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 288 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (br. s., 1H)

7.64 (d, *J*=5.9 Hz, 1H) 7.23 (t, *J*=7.7 Hz, 1H) 7.07 (br. s., 1H), 6.48-6.40 (m, 1H), 6.32 (br. s., 1H) 5.78 (d, *J*=9.5 Hz, 1H) 2.49 (s, 3H) 1.36 (s, 12H).

Intermediario 67

(*E*)-*N*-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida

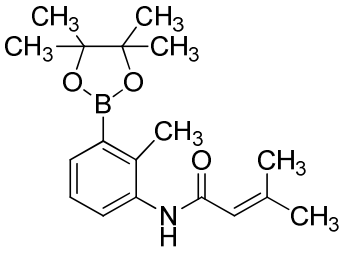


(I-67)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 65 pero sustituyendo cloruro de (E)-but-2-enoílo por cloruro de acriloílo, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] se convirtió en (*E*)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida en 85% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 302 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H) 7.46 (d, *J*=7.5 Hz, 2H) 7.15 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.83-6.66 (m, 1H), 6.21 (d, *J*=14,7 Hz, 1H) 2.34 (s, 3H) 1.86 (dd, *J*=6.9, 1.2 Hz, 3H) 1.30 (s, 12H).

Intermediario 68

3-Metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida

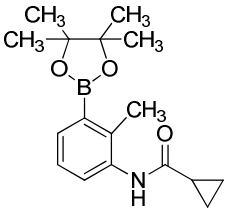


(I-68)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 65 pero sustituyendo el cloruro de 3-metilbut-2-enoílo por cloruro de acriloílo, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] se convirtió en 3-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)but-2-enamida en 85% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 316 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H) 7.44 (d, J=7.3 Hz, 2H) 7.14 (t, J=7.6 Hz, 1H) 5.95 (br. s., 1H) 2.33 (s, 3H) 2.12 (d, J=1.1 Hz, 3H) 1.86 (s, 3H) 1.30 (s, 12H).

Intermediario 69

N-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) ciclopropancarboxamida

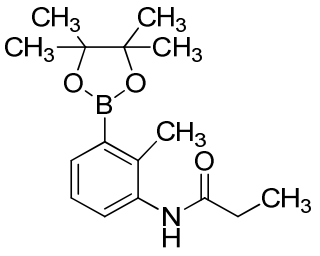


(I-69)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 65 pero sustituyendo el cloruro de ciclopropancarbonilo por cloruro de acriloílo, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxamida en 71% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 302 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (br. s., 1H) 7.43 (dd, *J*=10.0, 7.8 Hz, 2H) 7.13 (t, *J*=7.6 Hz, 1H) 2.35 (s, 3H) 1.87 (d, *J*=6.6 Hz, 1H) 1.30 (s, 12H) 0.79-0,74 (m, 4H).

Intermediario 70

N-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propionamida



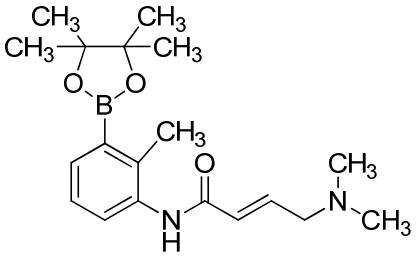
(I-70)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 65 pero sustituyendo anhídrido propiónico por cloruro de acriloílo, la 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 50-1] se convirtió

en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)propionamida en 88% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 290 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H) 7.52-7.34 (m, 2H) 7.14 (t, *J*=7.6 Hz, 1H) 2.37-2.30 (m, 5H) 1.30 (s, 12H) 1.10 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

Intermediario 71

(*E*)-4-(Dimetilamino)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)but-2-enamida



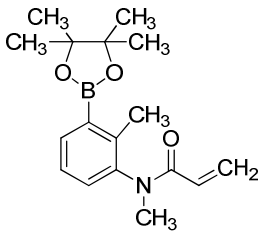
(I-71)

Una mezcla de clorhidrato de ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (0.300 g, 1.81 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (7 µL, 0.091 mmol) en THF (22.6 mL) se enfrió hasta 0 °C. Cloruro de oxalilo (0.153 mL, 1.81 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, luego se calentó a 50 °C durante 30 min. La solución se enfrió a 0 °C, se trató secuencialmente con DIEA (0.633 mL, 3.62 mmol) y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la patente U.S No. 8,084,620, intermediario 50-1] (0.380 g, 1.63 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de

30 min, la mezcla se dividió en NaHCO3 acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc que contiene mayores cantidades de 2 M NH_3 en MeOH (secuencialmente 0%, 5% y 10%), para proporcionar (*E*)-4-(dimetilamino)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) but-2-enamida en forma de un jarabe marrón (88 mg, 14% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 345 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H) 7.53-7.42 (m, 2H) 7.15 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.70 (dt, *J*=15,4, 5.9 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*=15,2 Hz, 1H) 3.05 (d, *J*=5.3 Hz, 2H) 2.34 (s, 3H) 2.17 (s, 6H) 1.30 (s, 12H).

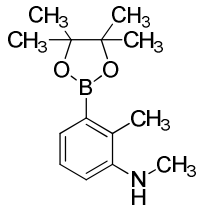
Intermediario 72

N-Metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida



(I-72)

Intermediario 72A: *N*,2-Dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



(I-72A)

Una mezcla de 3-bromo-*N*,2-dimetilanilina (1.90 g, 9.50

mmol), 4.4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.53 g, 9.97 mmol) y acetato de potasio (1.86 g, 19.0 mmol) en 1,4-dioxano (23.7 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.194 g, 0.237 mmol) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante otros 5 min, luego se calentó a reflujo. Después de 2.75 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por CELITE® y los sólidos se lavaron con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-15%), para proporcionar *N*,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en forma de un sólido ceroso blanquecino (2.26 g, 96% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 249 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.12 (m, 2H), 6.72 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1H) 3.63 (br. s., 1H) 2.90 (s, 3H) 2.36 (s, 3H) 1.35 (s, 12H).

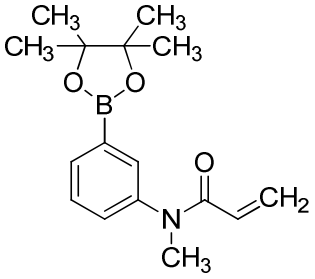
Intermediario 72:

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 51, *N*,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se convirtió en *N*-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida en forma de un sólido blanco en 98% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 302 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (dd, *J*=7.3, 1.3 Hz, 1H) 7.25-7.16 (m, 2H), 6.37

(dd, *J*=16,8, 2.1 Hz, 1H) 5.90 (dd, *J*=16,9, 10,3 Hz, 1H) 5.47 (dd, *J*=10.3, 2.2 Hz, 1H) 3.25 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 1.37 (s, 12H).

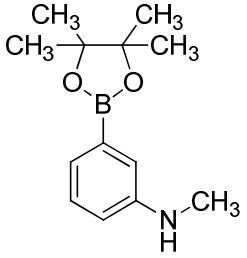
Intermediario 73

N-Metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida



(I-73)

Intermediario 73A: *N*-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



(I-73A)

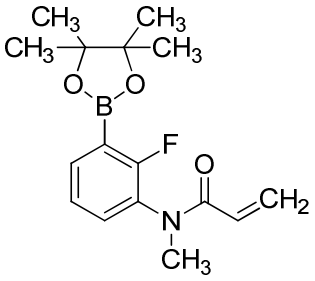
De acuerdo con el procedimiento usado en la preparación del intermediario 72A, 3-bromo-*N*-metilanilina se convirtió en *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en rendimiento cuantitativo. Espectro de masa *m/z* 234 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.15 (m, 2H) 7.07 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.73 (ddd, *J*=7.7, 2.6, 1.3 Hz, 1H) 4.02-3.43 (b, 1H) 2.87 (s, 3H) 1.35 (s, 12H).

Intermediario 73:

De acuerdo con el procedimiento usado en la preparación del intermediario 72, *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se convirtió en *N*-metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida en 88% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 288 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J*=7.3 Hz, 1H) 7.62 (d, *J*=1.5 Hz, 1H) 7.42 (t, *J*=7.7 Hz, 1H) 7.26-7.23 (m, 1H), 6.37 (dd, *J*=16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J*=16,7, 10,6 Hz, 1H) 5.51 (dd, *J*=10.3, 2.0 Hz, 1H) 3.36 (s, 3H) 1.36 (s, 12H).

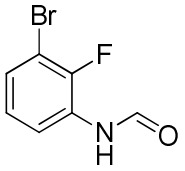
Intermediario 74

N-(2-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-metilacrilamida



(I-74)

Intermediario 74A: 2 *N*-(3-Bromo-2-metilfenil)formamida

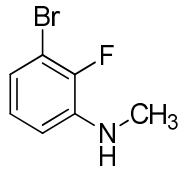


(I-74A)

Una solución de 3-bromo-2-fluoroanilina (1.00 g, 5.26 mmol) en ácido fórmico (1.99 mL, 52.6 mmol) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura

ambiente y se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)formamida en forma de un sólido beige (1.02 g, 89% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 218, 220 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H) 8.40-8.17 (m, 1H) 7.53-7.41 (m, 1H) 7.31 (ddd, *J*=8.0, 6.6, 1.4 Hz, 1H) 7.05 (td, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H).

Intermediario 74B: 3-Bromo-2-fluoro-*N*-metilanilina

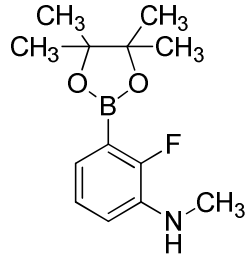


(I-74B)

Una solución de *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)formamida (1.00 g, 4.59 mmol) en THF (15 mL) se enfrió hasta 0 °C, se trató gota a gota con complejo de borano-sulfuro de metilo (6.88 mL, 13.8 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con MeOH, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se trató lentamente con HCl acuoso 1 M. La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con NaOH acuoso 1 M y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 3-bromo-2-fluoro-*N*-metilanilina en forma de un

aceite incoloro (0.800 g, 85% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 204, 206 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92-6.86 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H) 4.03 (br. s., 1H) 2.88 (d, *J*=4,6 Hz, 3H).

Intermediario 74C: 2-Fluoro-*N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina



(I-74C)

De acuerdo con el procedimiento usado en la preparación del intermediario 72A, 3-bromo-2-fluoro-*N*-metilanilina se convirtió en 2-fluoro-*N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en 71% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 252 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H) 4.07-3.85 (m, 1H) 2.86 (s, 3H) 1.38-1.32 (m, 12H).

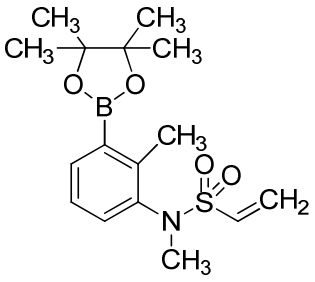
Intermediario 74:

De acuerdo con el procedimiento usado en la preparación del intermediario 72, 2-fluoro-*N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se convirtió en *N*-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-metilacrilamida en 56% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H) 7.33-7.27 (m, 1H) 7.22-7.06 (m, 1H), 6.37 (d,

J=16,7 Hz, 1H), 6.16-5.87 (m, 1H) 5.52 (d, *J*=10.1 Hz, 1H) 3.30 (s, 3H) 1.38 (s, 12H).

Intermediario 75

N-Metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) etensulfonamida



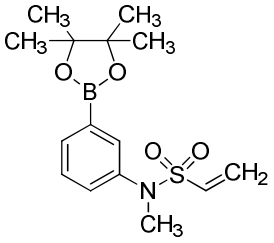
(I-75)

Una solución de *N*,2-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [intermediario 72A] (0,500 g, 2.02 mmol) en DCM (10.1 mL), se enfrió hasta 0 °C, se trató con DIEA (0.530 mL, 3.03 mmol), luego cloruro de 2-cloroetansulfonilo (0.254 mL, 2.43 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-20%), para proporcionar *N*-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida en forma de un sólido ceroso blanco (0.432 g, 63% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (dd, *J*=7.3, 1.3 Hz, 1H) 7.27-7.23 (m, 1H) 7.21-7.15 (m, 1H), 6.62 (dd, *J*=16,5, 9,9 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=16,7 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=9.9 Hz, 1H) 3.15

(s, 3H) 2.61 (s, 3H) 1.35 (s, 12H).

Intermediario 76

N-Metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida

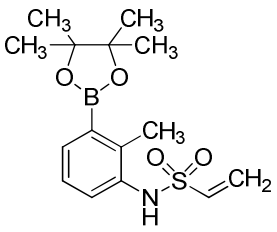


(I-76)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 75, *N*-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [intermediario 73A] se convirtió en *N*-metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida en 61% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.54 (m, 2H) 7.51-7.37 (m, 2H), 6.86 (dd, *J*=16,4, 10,0 Hz, 1H), 6.14 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 6.02 (d, *J*=16,5 Hz, 1H) 3.18 (s, 3H) 1.30 (s, 12H).

Intermediario 77

N-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida



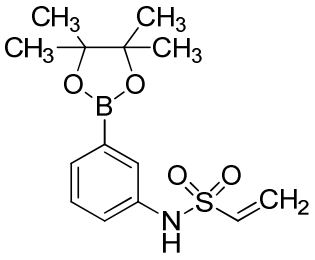
(I-77)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el

intermediario 75, 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la patente U. S. No. 8,084,620, intermediario 46-1, Etapa 1] se convirtió en *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida en 49% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H) 7.52-7.47 (m, 1H) 7.27 (d, *J*=6.6 Hz, 1H) 7.19-7.13 (m, 1H), 6.83 (dd, *J*=16,5, 9,9 Hz, 1H) 5.99-5.89 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) 1.30 (s, 12H).

Intermediario 78

N-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida



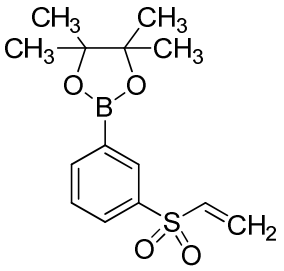
(I-78)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 75, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [intermediario 65A] se convirtió en *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etensulfonamida en 40% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 310 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, *J*=7.0 Hz, 1H) 7.47 (d, *J*=2.2 Hz, 1H) 7.44-7.40 (m, 1H) 7.40-7.34 (m, 1H), 6.57 (dd, *J*=16,5,

9,9 Hz, 1H), 6.34-6.26 (m, 2H) 5.97 (d, *J*=9.9 Hz, 1H) 1.36 (s, 12H).

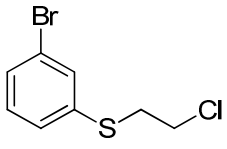
Intermediario 79

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(vinilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



(I-79)

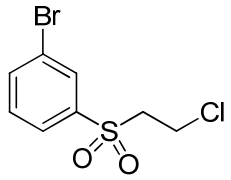
Intermediario 79A: (3-Bromofenil)(2-cloroetil)sulfano



(I-79A)

Una mezcla de 3-bromobencenotiol (1,09 mL, 10.6 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (1.76 mL, 21.2 mmol) y K_2CO_3 (1.46 g, 10.6 mmol) en DMF (10.6 mL) se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de 16 h, la mezcla se dividió en agua y éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar (3-bromofenil)(2-cloroetil)sulfano en forma de un aceite incoloro (2.63 g, 99% de rendimiento), usado sin ulterior purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (t, *J*=1.8 Hz, 1H) 7.38 (ddd, *J*=8.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H) 7.31 (ddd, *J*=7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H) 7.22-7.15 (m, 1H) 3.65-3,60 (m, 2H) 3.27-3,22 (m, 2H).

Intermediario 79B: 1-Bromo-3-((2-cloroetil)sulfonil)benceno



(I-79B)

Una solución de (3-bromofenil)(2-cloroetil)sulfano (2.63 g, 10.5 mmol) en DCM (10.5 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató en porciones con una solución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (6.01 g, 26.1 mmol) en DCM (40 mL). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM, se trató con NaHCO3 acuoso saturado y tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 5-30%), para proporcionar 1-bromo-3-((2-cloroetil)sulfonil)benceno en forma de un sólido blanco (2.93 g, 99% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 283, 285 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (t, *J*=1.9 Hz, 1H) 7.86 (dddd, *J*=14,5, 7.9, 1.8, 1.1 Hz, 2H) 7.49 (t, *J*=7.9 Hz, 1H) 3.81-3,76 (m, 2H) 3.59-3,52 (m, 2H).

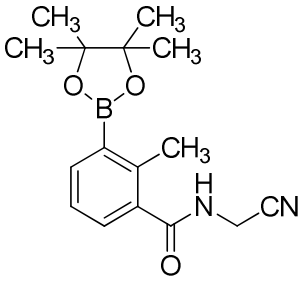
Intermediario 79:

Una mezcla de 1-bromo-3-((2-cloroetil)sulfonil)benceno (0.500 g, 1.76 mmol), 4.4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.470 g, 1.85 mmol), acetato de potasio (0.346 g, 3.53 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM

(0.036 g, 0.044 mmol) en 1,4-dioxano (4.41 mL) se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 2-3 min, luego se calentó a reflujo. Después de 2,5 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. Los sólidos se lavaron con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-25%), para proporcionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(vinilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido ceroso amarillo claro (0.196 g, 80% de pureza, 30% de rendimiento), usado sin ulterior purificación. Espectro de masa *m/z* 295 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H) 8.09-8,02 (m, 1H) 8.01-7.95 (m, 1H) 7.60-7.51 (m, 1H), 6.73-6.63 (m, 1H), 6.48 (d, *J*=16,5 Hz, 1H), 6.04 (d, *J*=9.7 Hz, 1H) 1.36 (s, 12H).

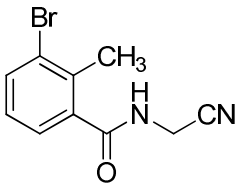
Intermediario 80

N-(Cianometil)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



(I-80)

Intermediario 80A: 3-Bromo-*N*-(cianometil)-2-metilbenzamida



(I-80A)

Una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (0.500 g, 2.33 mmol), EDC (0.669 g, 3.49 mmol), HOBT (0.534 g, 3.49 mmol) y DIEA (1.22 mL, 6.98 mmol) en THF (14.5 mL) y DCM (14.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se trató con clorhidrato de 2-aminoacetonitrilo (0.237 g, 2.56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se dividió en NaHCO3 acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-40%) para proporcionar 3-bromo-*N*-(cianometil)-2-metilbenzamida en forma de un sólido blanco (0.554 g, 94% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 253, 255 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H) 7.30 (dd, *J*=7.7, 0.9 Hz, 1H) 7.14-7.08 (m, 1H), 6.14 (br. s., 1H) 4.38 (d, *J*=5.9 Hz, 2H) 2.48 (s, 3H).

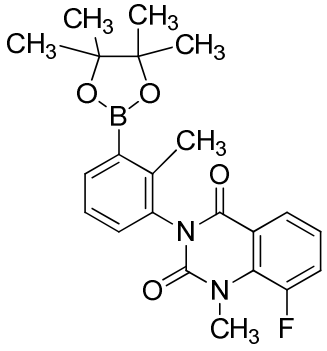
Intermediario 80:

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 65A, 3-bromo-*N*-(cianometil)-2-metilbenzamida se

convirtió en *N*-(cianometil)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida en forma de un sólido amarillo en 91% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 301 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (t, *J*=5.6 Hz, 1H) 7.69 (dd, *J*=7.5, 1.5 Hz, 1H) 7.37 (dd, *J*=7.6, 1.4 Hz, 1H) 7.30-7.18 (m, 1H) 4.28 (d, *J*=5.5 Hz, 2H) 2.45 (s, 3H) 1.31 (s, 12H).

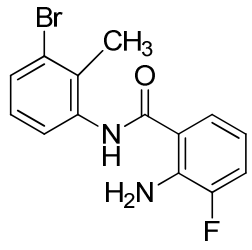
Intermediario 81

8-Fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



(I-81)

Intermediario 81A: 2-Amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida



(I-81A)

Una solución de 8-fluoro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (2.00 g, 11.0 mmol) y 3-bromo-2-metilanilina (4.11 g, 22.1 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) en un recipiente de

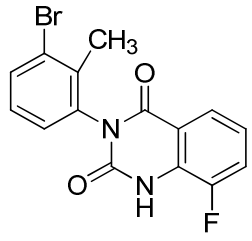
reacción sellado se calentó a 110 °C durante 4 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con K_2CO_3 acuoso al 10% y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo 3 veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró con éter y el precipitado se recolectó por filtración para dar un sólido gris (2.50 g). El filtrado se concentró y el residuo se trituró otra vez con éter para dar un sólido gris (230 mg). Los dos sólidos se combinaron para proporcionar 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida en forma de un sólido gris (2.73 g, 78% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 323, 325 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.65 (br. s., 1H) 7.50-7.46 (m, 1H) 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1H) 7.19-7.11 (m, 2H), 6.73-6.64 (m, 1H) 5.69 (br. s., 2H) 2.44 (s, 3H).

Síntesis alternativa de 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida:

Una suspensión de 8-fluoro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (3.00 g, 16.6 mmol) en xilenos (50 mL) se trató con 3-bromo-2-metilanilina (3.08 g, 16.6 mmol) y se calentó hasta reflujo. Después de 6 h la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se diluyó con hexanos y el precipitado se recolectó por filtración, se enjuaga con hexanos y se secó al aire para proporcionar 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-

fluorobenzamida en forma de un sólido blanco (4.50 g, 84% de rendimiento).

Intermediario 81B: 3-(3-Bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

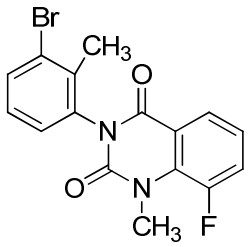


(I-81B)

Una solución de 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fluorobenzamida (5.70 g, 17.6 mmol) en THF (100 mL) se trató con bis(triclorometil) carbonato [trifosgeno] (6.28 g, 21.2 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se trató cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se agitó a temperatura ambiente hasta que cesara la producción de gas. La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera y se secó y se concentró. El residuo se trituró con éter para proporcionar 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido blanquecino (6.00 g, 97% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 349, 351 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J*=17.6 Hz, 1H) 7.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H) 7.70 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H) 7.54-7.43 (m, 1H) 7.28-7.21 (m, 2H) 7.21-7.17 (m, 1H) 2.28 (s, 3H).

Intermediario 81C: 3-(3-Bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-

metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



(I-81C)

Una solución de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (4.80 g, 13.8 mmol) en DMF (25 mL) se trató con Cs_2CO_3 (13.4 g, 41.2 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y se trató rápidamente gota a gota con yodometano (4.30 mL, 68.7 mmol) y se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua (200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, luego se secó y se concentró para proporcionar 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido vítreo marrón (4.80 g, 96% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 363, 365 $(M+H)^+$.

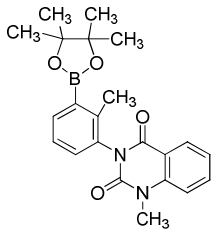
Intermediario 81:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-8-fluoro-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (4.80 g, 13.2 mmol), 4.4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,36 g, 17.2 mmol), acetato de potasio (3.89 g, 39.6 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (0.540 g, 0.661 mmol) en 1,4-dioxano (65 mL) se calentó hasta reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a

través de CELITE® y los sólidos se enjuagaron con EtOAc. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-50%), para proporcionar 8-fluoro-1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido blanco (4.61 g, 85% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 411 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14-8,08 (m, 1H) 7.93 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H) 7.48 (ddd, *J*=14,0, 8.0, 1.5 Hz, 1H) 7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 1H) 7.27-7.20 (m, 2H) 3.88 (d, *J*=7.9 Hz, 3H) 2.36 (s, 3H) 1.36 (s, 12H).

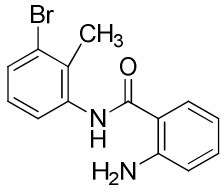
Intermediario 82

1-Metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



(I-82)

Intermediario 82A: 2-Amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida



(I-82A)

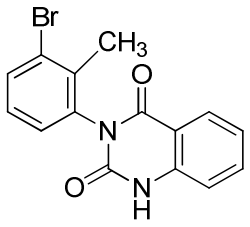
Una solución de ácido 2-aminobenzoico (5.00 g, 36.5 mmol) y cloruro de tionilo (8.68 g, 72.9 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó a reflujo durante 60 min. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en THF (50 mL), se enfrió en un baño de agua helada y se trató con 3-bromo-2-metilanilina (20.35 g, 109 mmol). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con K_2CO_3 acuoso al 10% (50 mL), se agitó vigorosamente durante 15 min y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil) benzamida en forma de un sólido amarillo claro (4.70 g, 42% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 305, 307 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.67 (br. s., 1H) 7.54 (dd, *J*=8.3, 1.2 Hz, 1H) 7.48 (dd, *J*=7.9, 0.9 Hz, 1H) 7.36-7.31 (m, 1H) 7.15 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.81-6.73 (m, 2H) 5.59 (br. s., 2H) 2.45 (s, 3H).

Síntesis alternativa de 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida:

Una suspensión de 1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (5.00 g, 30.7 mmol) y 3-bromo-2-metilanilina (5.70 g, 30.7 mmol) en xilenos (50 mL) se calentó a reflujo durante 8 h. El solvente se removió por destilación y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (120 g), eluyendo

con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para dar 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida en forma de un sólido blanquecino (2.30 g, 24% de rendimiento).

Intermediario 82B: 3-(3-Bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

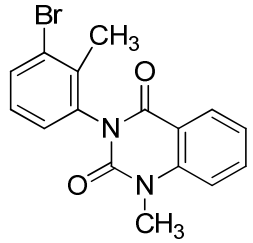


(I-82B)

Una solución de 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)benzamida (2.00 g, 6.55 mmol) en THF (50 mL) se trató con bis(triclorometil) carbonato [trifosgeno] (2.92 g, 9.83 mmol) y se calentó a reflujo durante 60 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con $NaHCO_3$ saturado, luego con agua, se secó y se concentró. El residuo se trituró con DCM para dar un sólido blanco que se recolectó por filtración. El residuo de la concentración del filtrado se trituró con DCM para dar sólido blanco adicional que se recolectó por filtración. Los dos sólidos se combinaron para dar 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido blanco (2.10 g, 97% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 331, 333 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.07 (dd, *J*=7.92, 1.32 Hz, 1H) 7.65-7.75 (m, 2H) 7.21-

7.32 (m, 4H) 2.20 (s, 3H). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (br. s., 1H) 8.19 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H) 7.76-7.69 (m, 1H) 7.69-7.60 (m, 1H) 7.35-7.17 (m, 3H) 7.04-6.97 (m, 1H) 2.28 (s, 3H).

Intermediario 82C: 3-(3-Bromo-2-metilfenil)-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



(I-82C)

Una suspensión de 3-(3-bromo-2-metilfenil)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (23.02 g, 69.5 mmol) y Cs_2CO_3 (34.0 g, 104 mmol) en DMF (70 mL) se enfrió en un baño de agua helada se trató en porciones con yodometano (5,22 mL, 83 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se dividió en EtOAc y agua, formando un precipitado que se recolectó por filtración. El sólido recolectado se lavó con agua y se secó durante la noche al vacío para dar un sólido blanco. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó 3 veces con LiCl acuoso al 10%, luego se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró para dar sólido adicional. Los dos sólidos se combinaron para dar 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido blanco (15.56 g, 92% de rendimiento).

Espectro de masa *m/z* 345, 347 $(M+H)^+$.

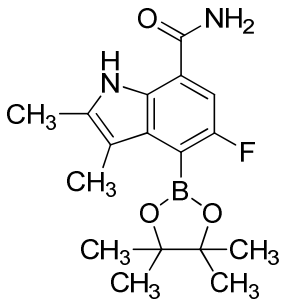
Intermediario 82:

Una mezcla de 3-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metilquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (36.39 g, 105 mmol), 4.4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (40.2 g, 158 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf) DCM (4.30 g, 5.27 mmol) y acetato de potasio (31,0 g, 316 mmol) en 1,4-dioxano (500 mL) y DMSO (50 mL) se calentó a reflujo durante 24 h. Aducto adicional de $PdCl_2$(dppf) DCM (1,47 g) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h más. La mezcla enfriada se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se agitó con agua y ambas fases se filtraron por CELITE® para remover un precipitado negro. La fase orgánica del filtrado se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columnas de 2,330 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-100%). El residuo de la concentración del efluente que contiene producto se trituró con EtOAc para dar un sólido que se recolectó por filtración. El filtrado se concentró y se cristalizó en EtOAc para dar sólido adicional. El licor madre de esta cristalización se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (330 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 20-50%), para dar sólido adicional. Los tres

sólidos se combinaron para dar 1-metil-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona en forma de un sólido blanco (21.2 g, 51% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 393 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.64 (ddd, *J*=8.5, 7.3, 1.5 Hz, 1H) 7.59 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H) 7.33-7.27 (m, 1H) 7.24-7.17 (m, 1H) 7.12 (d, *J*=8.1 Hz, 2H) 3.55 (s, 3H) 1.59 (s, 3H) 1.39 (s, 12H).

Intermediario 83

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



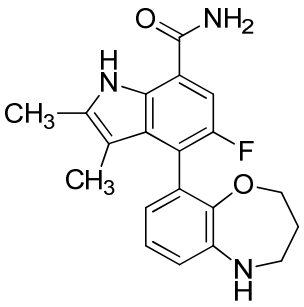
(I-83)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 9, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 2] se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en 38% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 333 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.27 (d, *J*=10.1 Hz, 1H) 2.39 (s, 3H) 2.24 (s, 3H) 1.44 (s, 12H).

Intermediario 84

(*RS*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

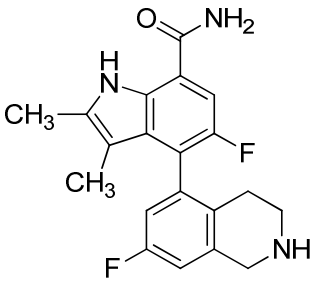


(I-84)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 48, 9-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepina [preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 13 de la publicación PCT No. WO 2012/149236] se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 354 $(M+H)^+$.

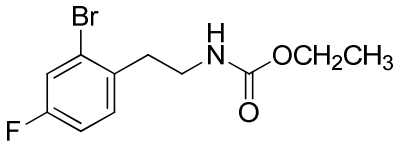
Intermediario 85

(*RS*)-5-Fluoro-4-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



(I-85)

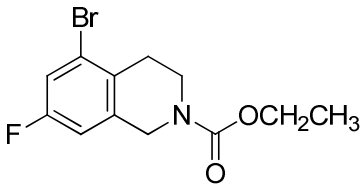
Intermediario 85A: 2-bromo-4-fluorofenetilcarbamato de etilo



(I-85A)

Una mezcla de ácido 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propanoico (2.00 g, 8.10 mmol), EtOH (0,945 mL, 16.2 mmol), TEA (3.38 mL, 24.3 mmol) y difenilfosforilazida (2.45 g, 8.90 mmol) en THF anhidro (20 mL) se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%) para proporcionar 2-bromo-4-fluorofenetilcarbamato de etilo en forma de una goma incolora (2.03 g, 82% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 290, 292 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 1H) 7.24-7.16 (m, 1H), 6.99 (td, *J*=8.3, 2.6 Hz, 1H) 4.68 (br. s., 1H) 4.19-4.06 (m, 2H) 3.43 (q, *J*=6.6 Hz, 2H) 2.95 (t, *J*=6.9 Hz, 2H) 1.30-1.19 (m, 3H).

Intermediario 85B: 5-bromo-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de etilo

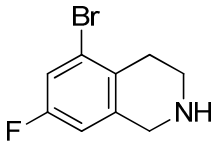


(I-85B)

Una solución de 2-bromo-4-fluorofenetilcarbamato de etilo (1.30 g, 4.48 mmol) en ácido acético (9.00 mL, 157

mmol) y ácido sulfúrico (3.00 mL, 56.3 mmol) se agitó a 0 °C y se trató con paraformaldehído (0.148 g, 4.93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y HCl acuoso 1 M, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%) para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (334 mg, 23% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 302, 304 $(M+H)^+$.

Intermediario 85C: 5-Bromo-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



(I-85C)

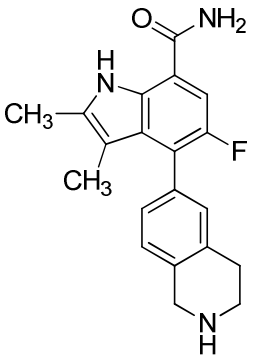
Una solución de 5-bromo-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de etilo (350 mg, 1.16 mmol) en etilenglicol (7.0 mL) se trató con una solución de KOH (5.85 g, 104 mmol) en agua (5.6 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, usado sin ulterior purificación. Espectro de masa *m/z* 230, 232 $(M+H)^+$.

Intermediario 85:

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 48, 5-bromo-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-4-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 356 $(M+H)^+$.

Intermediario 86

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

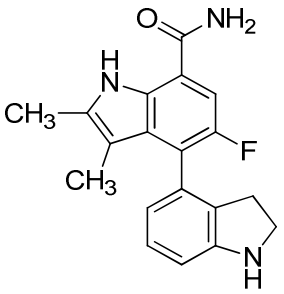


(I-86)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 48, clorhidrato de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.42 (d, *J*=10.6 Hz, 1H) 7.37-7.27 (m, 3H) 4.48 (s, 2H) 3.59 (td, *J*=6.4, 2.3 Hz, 2H) 3.25-3,18 (m, 2H) 2.36 (s, 3H) 1.65 (s, 3H).

Intermediario 87

(*RS*)-5-Fluoro-4-(indolin-4-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

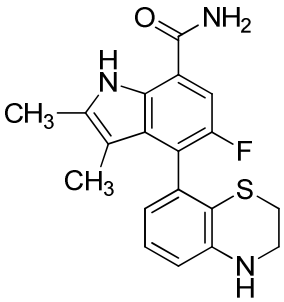


(I-87)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 48, 4-bromoindolina se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-4-(indolin-4-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$.

Intermediario 88

(*RS*)-4-(3,4-Dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



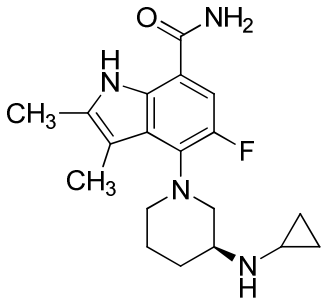
(I-88)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 48, 8-bromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazina [preparada de acuerdo con procedimientos descritos en el Ejemplo 331 de la publicación PCT No. WO 2012/149236] se convirtió en (*RS*)-4-(3,4-dihidro-2*H*-

benzo[*b*][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 356 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.38 (d, *J*=10.4 Hz, 1H) 7.11-7.02 (m, 1H), 6.87 (dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J*=7.4, 1.2 Hz, 1H) 3.63 (dtd, *J*=8.1, 6.0, 1.9 Hz, 2H) 3.05 (dt, *J*=6.6, 4.0 Hz, 2H) 2.35 (s, 3H) 1.67 (s, 3H).

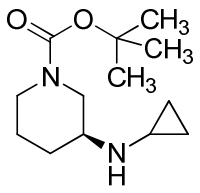
Intermediario 89

(*S*)-4-(3-(Ciclopropilamino)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-89)

Intermediario 89A: 3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)- terc-butilo

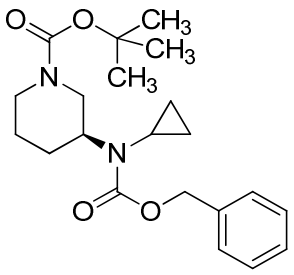


(I-89A)

Una solución de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (1.00 g, 4.99 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0.870 g, 4.99 mmol) y ácido acético (2.86 mL, 49.9 mmol) en MeOH (15 mL) se trató con cianoborhidruro de sodio (0.471 g, 7.49 mmol) y la mezcla se

agitó a 60 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%) para proporcionar 3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (180 mg, 15% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 241 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 4.19-4.09 (m, 1H) 3.84 (d, *J*=12.8 Hz, 1H) 2.83 (ddd, *J*=13.5, 10.9, 3.1 Hz, 1H) 2.71-2.60 (m, 2H) 2.18 (tt, *J*=7.0, 3.6 Hz, 1H) 2.05-1.96 (m, 1H) 1.75-1.66 (m, 1H) 1.52-1.40 (m, 11H) 1.37-1.27 (m, 1H) 0.53-0,47 (m, 2H) 0.38-0.33 (m, 2H).

Intermediario 89B: 3-(((benciloxi)carbonil)(ciclopropil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo

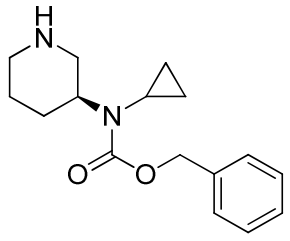


(I-89B)

Una solución de 3-(ciclopropilamino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (180 mg, 0.749 mmol) y (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de bencilo (560 mg, 2.25 mmol) en THF (2 mL) se trató con TEA (313 µL, 2.25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La

mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), luego se purificó por seguido por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 3-(((benciloxi)carbonil)(ciclopropil)amino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un aceite viscoso incoloro (200 mg, 71% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.44-7.26 (m, 5H) 5.12 (s, 2H) 4.00 (d, *J*=11.4 Hz, 2H) 3.62-3.45 (m, 1H) 3.10 (t, *J*=11.9 Hz, 1H) 2.72-2.50 (m, 2H) 2.10 (qd, *J*=12.5, 3.9 Hz, 1H) 1.89 (d, *J*=11.7 Hz, 1H) 1.74 (d, *J*=13.6 Hz, 1H) 1.55-1.38 (m, 10H) 0.90-0,77 (m, 2H) 0.74-0,61 (m, 2H).

Intermediario 89C: ciclopropil(piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo



(I-89C)

Una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)(ciclopropil)amino)-piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (200 mg, 0.534 mmol) en DCM (1 mL) se trató con TFA (0.50 mL, 6.49 mmol) y la mezcla se dejó

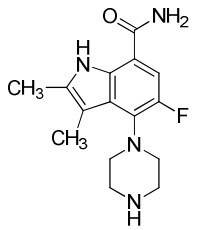
reposar a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO3 acuoso saturado, se secó y se concentró para proporcionar ciclopropil(piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo en forma de un aceite incoloro (140 mg, 96% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 275 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.43-7.16 (m, 5H) 5.11 (s, 2H) 3.66 (dtd, *J*=11.7, 7.9, 4.0 Hz, 1H) 2.96-2.86 (m, 3H) 2.56-2.49 (m, 1H) 2.41 (td, *J*=12.7, 2.9 Hz, 1H) 2.10-1.98 (m, 1H) 1.87 (dd, *J*=12.3, 3.1 Hz, 1H) 1.81-1.72 (m, 1H) 1.60-1.46 (m, 1H) 0.83-0,76 (m, 2H) 0.70-0,62 (m, 2H).

Intermediario 89:

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 13, ciclopropil(piperidin-3-il)carbamato de (*S*)-bencilo y 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtieron en (*S*)-4-(3-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 345 $(M+H)^+$.

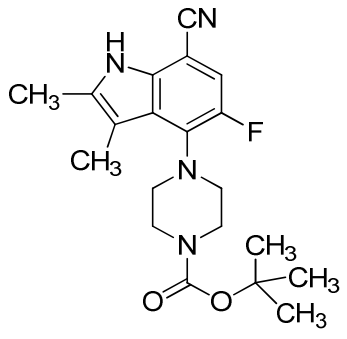
Intermediario 90

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



(I-90)

Intermediario 90A: 4-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



(I-90A)

Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] (0.200 g, 0.749 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.146 g, 0.786 mmol), Cs_2CO_3 (0.488 g, 1.50 mmol), 2.2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0.023 g, 0.037 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.034 g, 0.037 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se burbujeó con nitrógeno y se calentó durante la noche a 95 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por CELITE® y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para proporcionar 4-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo (0.194 g, 70% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 373 $(M+H)^+$.

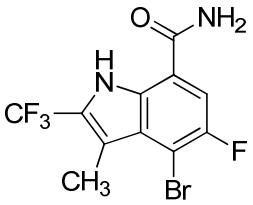
Intermediario 90:

Una mezcla de 4-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.195 g, 0.524 mmol), clorotrimetilsilano (5.00 mL, 39.1 mmol) y agua (2.50 mL, 139 mmol) se

agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La capa superior se removió por decantación y la capa acuosa restante se concentró para proporcionar 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida HCl sal en forma de un sólido marrón (166 mg, 97% de rendimiento), usado sin ulterior purificación. Espectro de masa *m/z* 291 $(M+H)^+$.

Intermediario 91

4-Bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida

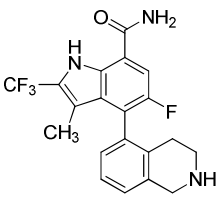


(I-91)

4-Bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida se preparó de acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 2, sustituyendo 1,1,1-trifluoro-2-butanona por 2-butanona. Espectro de masa *m/z* 339, 341 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.75 (d, *J*=9.7 Hz, 1H) 2.70 (q, *J*=1.7 Hz, 3H).

Intermediario 92

(*RS*)-5-Fluoro-3-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

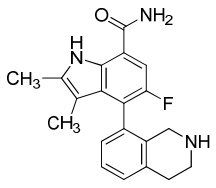


(I-92)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 42, 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 91] se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-3-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 392 $(M+H)^+$.

Intermediario 93

(*RS*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

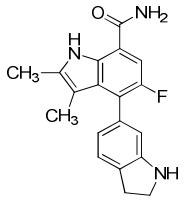


(I-93)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 48, 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina HCl sal se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$.

Intermediario 94

5-Fluoro-4-(indolin-6-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

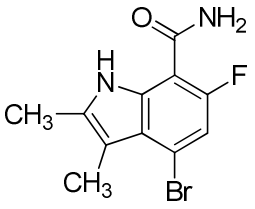


(I-94)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 48, 6-bromoindolina se convirtió en 5-fluoro-4-(indolin-6-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$.

Intermediario 95

4-Bromo-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

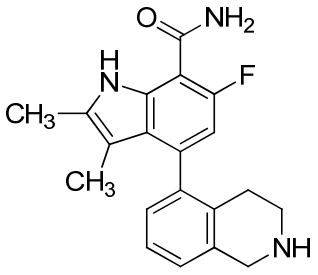


(I-95)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 2 a partir del intermediario 2A, 4-bromo-2,6-difluorobenzoico se convirtió en 4-bromo-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 285, 287 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.08 (d, *J*=12.0 Hz, 1H) 2.44 (d, *J*=0.5 Hz, 3H) 2.36 (s, 3H).

Intermediario 96

6-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



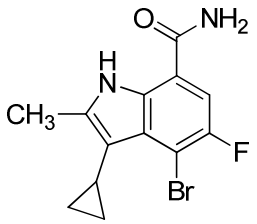
(I-96)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar

el intermediario 42, 4-bromo-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 95] se convirtió en 6-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.45-7.38 (m, 1H) 7.37-7.31 (m, 1H) 7.29 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=13,0 Hz, 1H) 4.48 (d, *J*=2.9 Hz, 2H) 3.48-3,39 (m, 2H) 2.82-2.60 (m, 2H) 2.33 (s, 3H) 1.57 (d, *J*=0.5 Hz, 3H).

Intermediario 97

4-Bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida



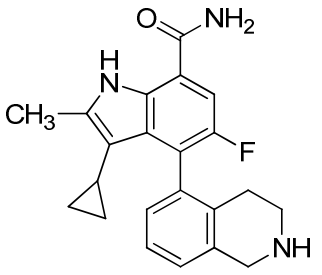
(I-97)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 2 a partir del intermediario 2B, 1-ciclopropilpropan-2-ona se convirtió en 4-bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 312, 314 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.49 (d, *J*=9.5 Hz, 1H) 2.49 (s, 3H) 1.93 (br. s., 1H) 1.04 (d, *J*=6.5 Hz, 2H) 0.68 (d, *J*=4.3 Hz, 2H).

Intermediario 98

(*RS*)-3-Ciclopropil-5-fluoro-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de

TFA

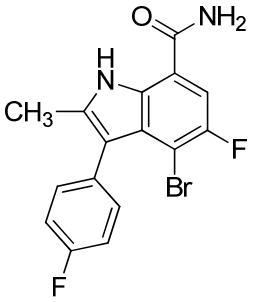


(I-98)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 42, 4-bromo-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 97] se convirtió en (*RS*)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 364 $(M+H)^+$.

Intermediario 99

4-Bromo-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida



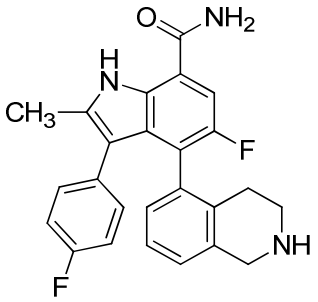
(I-99)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 2 a partir del intermediario 2B, 1-(4-fluorofenil)propan-2-ona se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 365, 367 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.51 (d,

J=9.9 Hz, 1H) 7.38-7.30 (m, 2H) 7.18-7.09 (m, 2H) 2.31 (s, 3H).

Intermediario 100

(*RS*)-5-Fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

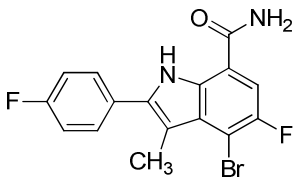


(I-100)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 42, 4-bromo-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 99] se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 418 $(M+H)^+$.

Intermediario 101

4-Bromo-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida



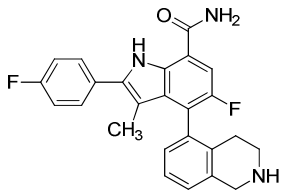
(I-101)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 2 a partir del intermediario 2B, 1-(4-

fluorofenil)propan-1-ona se convirtió en 4-bromo-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida. Espectro de masa *m/z* 365, 367 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.67-7.61 (m, 2H) 7.56 (d, *J*=9.9 Hz, 1H) 7.31-7.24 (m, 2H) 2.64 (s, 3H).

Intermediario 102

(*RS*)-5-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA

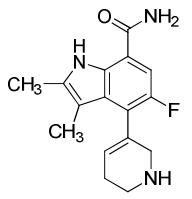


(I-102)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 42, 4-bromo-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 101] se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 418 $(M+H)^+$.

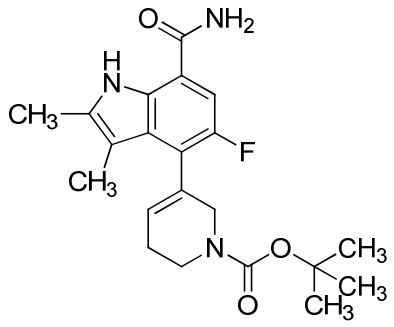
Intermediario 103

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



(I-103)

Intermediario 103A: 3-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo



(I-103A)

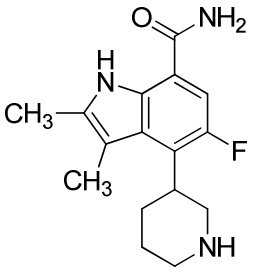
Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [intermediario 2] (120 mg, 0.421 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0.421 mmol), K_3PO_4 (179 mg, 0.842 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaladio (13.7 mg, 0.021 mmol) en THF (2 mL) y agua (0.2 mL) se purgó con nitrógeno y se agita a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por CELITE® y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para proporcionar 3-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo en forma de una goma amarilla (135 mg, 74% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 388 $(M+H)^+$.

Intermediario 103:

Una solución de 3-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (69 mg, 0.178 mmol) y TFA (0.5 mL, 6.49 mmol) en DCM (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró para proporcionar 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido marrón claro (70 mg, 88% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 288 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.37 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 6.01 (tt, *J*=3.9, 1.9 Hz, 1H) 4.03-3,80 (m, 2H) 3.57-3,39 (m, 2H) 2.72-2.62 (m, 2H) 2.40-2.36 (m, 3H) 2.22 (s, 3H).

Intermediario 104

(*RS*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



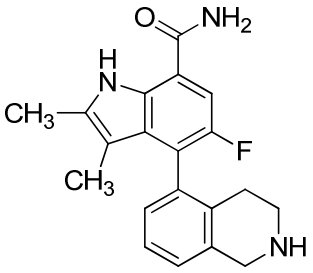
(I-104)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 38, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 2] se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa *m/z* 290 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-

d_4) δ 7.39-7.32 (m, 1H) 4.11-3,99 (m, 1H) 3.68-3,58 (m, 1H) 3.55-3,44 (m, 2H) 3.16-3,03 (m, 1H) 2.44 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.23-1.86 (m, 4H).

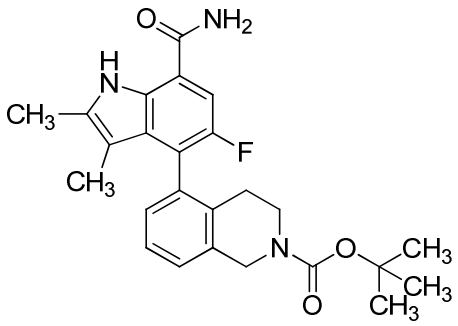
Intermediarios 105 y 106

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómeros simples)



(I-105, I-106)

Intermediarios 105A y 106A: 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo (enantiómeros simples)



(I-105A, I-106A)

Una muestra de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo [intermediario 42A] (754 mg) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (columna: AD-H (3x25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (85:15) a 150 mL/min; preparación de la muestra: 37.7 mg/mL en MeOH-DCM (1:1);

inyección: 1 mL).

El primer pico que se eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo [intermediario 105A] en forma de un sólido blanco (249 mg). Espectro de masa *m/z* 438 $(M+H)^+$.

El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo [intermediario 106A] en forma de un sólido blanquecino (232 mg). La cromatografía líquida supercrítica analítica quiral indicó la contaminación del 1.5% del primer enantiómero. La separación por cromatografía líquida supercrítica quiral se repitió para proporcionar el segundo enantiómero [intermediario 106A] en forma de un sólido blanco (203 mg). Espectro de masa *m/z* 438 $(M+H)^+$.

Una separación por cromatografía líquida supercrítica quiral alternativa 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (*RS*)-*terc*-butilo [intermediario 42A] (754 mg) usó similares condiciones pero con una fase móvil que consistía en CO_2-MeOH (75:25) con NH_4OH acuoso al 0.1%. El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó intermediario 106A en forma de un sólido blanco.

Las estereoquímicas absolutas de intermediarios 105A y

106A no fueron asignadas.

Intermediario 105:

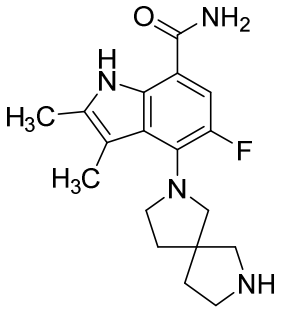
Una mezcla de un enantiómero simple de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo [intermediario 105A] (0.249 g, 0.569 mmol) y TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con Na_2HPO_4 acuoso 1.5 m, luego con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar un enantiómero simple de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido amarillo pálido (0.192 g, 100% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$. La estereoquímica absoluta no fue asignada.

Intermediario 106:

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 105, un enantiómero simple de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo [intermediario 106A] (0.203 g, 0.464 mmol) se convirtió en un enantiómero simple de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido amarillo pálido (0.157 g, 96% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$. La estereoquímica absoluta no fue asignada.

Intermediario 107

(*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-1H-indol-7-carboxamida

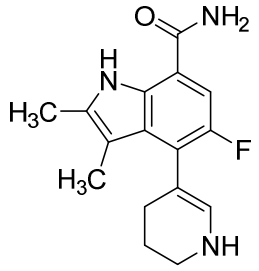


(I-107)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 26 pero sustituyendo con 7-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-2,7-diazaespiro[4,4] nonan-2-carboxilato de (*RS*)-terc-butilo por 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)-1H-indol-7-carboxamida. Espectro de masa m/z 331 $(M+H)^+$.

Intermediario 108

5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA



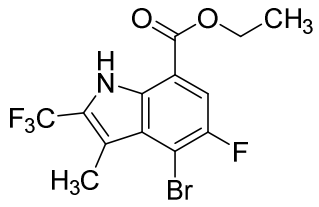
(I-108)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el intermediario 26, 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-

indol-4-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masa m/z 288 $(M+H)^+$.

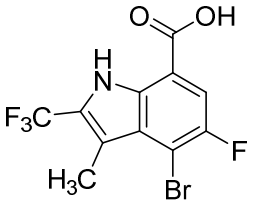
Intermediario 109

4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxilato de etilo



(I-109)

Intermediario 109A: ácido 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxílico



(I-109A)

Una mezcla de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico, HCl (5.0 g, 17.51 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-butanona (6.62 g, 52.5 mmol) en TFA (8.0 mL) se agitó a reflujo durante 18 hora. La mezcla se concentró. El producto crudo se añadió al DCM y el precipitado se recolectó por filtración y se secó a alto vacío. El rendimiento era ácido 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxílico (3.86 g, 10.22 mmol, 58.3 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.75 (d,

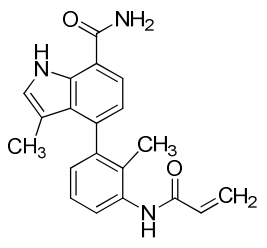
J=9.3 Hz, 1H) 2.69 (q, *J*=1.7 Hz, 3H). LCMS: 1,07 min, producto de M+H no ioniza.

Intermediario 109:

Una mezcla de ácido 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxílico (3.86 g, 11.35 mmol) y ácido sulfúrico (0.605 mL, 11,35 mmol) en EtOH (80 mL) se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla se concentró. La mezcla se diluyó con EtOAc (65 mL) y se lavó con HCl acuoso 1.0 m (65 mL) y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 65 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente). El rendimiento era 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxilato de etilo (1.80 g, 4.65 mmol, 40.9 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.81 (s, 1H) 4.49 (d, *J*=7.1 Hz, 2H) 2.76-2.65 (m, 3H) 1.46 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). LCMS: 1,26 min, producto de M+H no ioniza

Ejemplo 1

4-(3-Acrilamido-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida



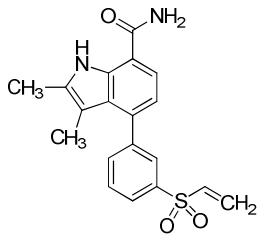
(1)

Una mezcla de 4-bromo-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 4] (0.030 g, 0.119 mmol), *N*-(2-metil-3-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida [intermediario 66] (30.4 mg, 0.130 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (6.85 mg, 5.93 µmol) en tolueno (2.22 mL) y etanol (741 µL) se burbujeó con nitrógeno durante aproximadamente 2-5 min. La mezcla se trató con Na_2CO_3 acuoso 2 M (148 µL, 0.296 mmol), se burbujeó otra vez con nitrógeno y el recipiente se selló y se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DMF-MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (21.9 mg, 61% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 438 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H) 8.04 (br. s., 1H) 7.67 (d, *J*=7.4 Hz, 1H) 7.33 (br. s., 1H) 7.06 (s, 1H), 6.92 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.73-6.64 (m, 2H), 6.39 (d, *J*=6.4 Hz, 1H) 4.87 (s, 2H) 1.71 (s, 3H) 1.63 (d, *J*=1.0 Hz, 3H).

Ejemplo 2

2,3-Dimetil-4-(3-(vinilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



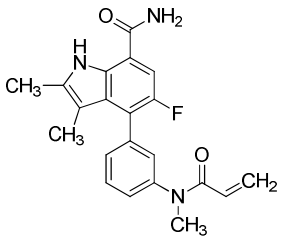
(2)

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

[intermediario 1] (30.0 mg, 0.112 mmol), 4.4,5,5-tetrametil-2-(3-(vinilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano [intermediario 79] (43.4 mg, 0.118 mmol) y dicloruro de 1,1′-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (3.66 mg, 5.62 µmol) en THF (3 mL) se burbujeó con nitrógeno, se trató con K_3PO_4 acuoso 2 M (0.168 mL, 0.336 mmol), se burbujeó otra vez con nitrógeno y se calentó a 50 °C bajo nitrógeno. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (12.7 mg, 30% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 355 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H) 8.07 (br. s., 1H) 7.93-7.89 (m, 1H) 7.80-7.72 (m, 3H) 7.63 (d, *J*=7.4 Hz, 1H) 7.40 (br. s., 1H) 7.21 (dd, *J*=16,3, 9,9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J*=9.9 Hz, 1H) 2.35 (s, 3H) 1.63 (s, 3H).

Ejemplo 3

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



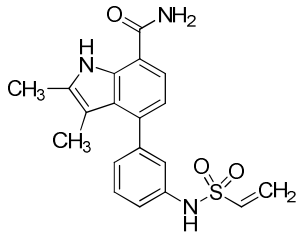
(3)

Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

carboxamida [intermediario 2] (29.0 mg, 0.102 mmol), *N*-metil-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida [intermediario 73] (32.1 mg, 0.112 mmol) y Cs_2CO_3 (83.0 mg, 0.254 mmol) en 6:1 THF-agua (3.39 mL) se burbujeó con nitrógeno, luego se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) y DCM (4.15 mg, 5.09 µmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno otra vez, luego se calentó a 50 °C bajo nitrógeno. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (27 mg, 73% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 366 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H) 8.09 (br. s., 1H) 7.57-7.52 (m, 2H) 7.49 (br. s., 1H) 7.38-7.33 (m, 2H) 7.29 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.22-6.06 (m, 2H) 5.63-5.55 (m, 1H) 3.29 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 1.58 (s, 3H).

Ejemplo 4

2,3-Dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



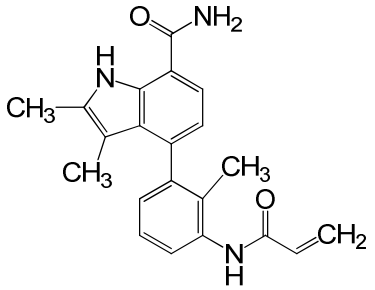
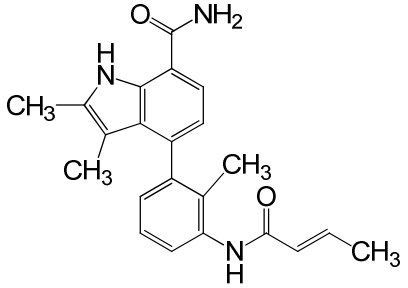
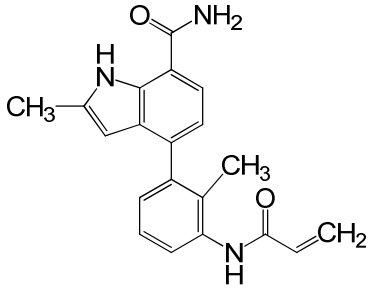
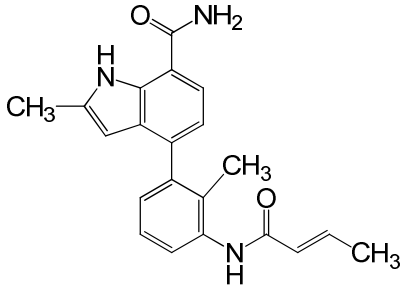
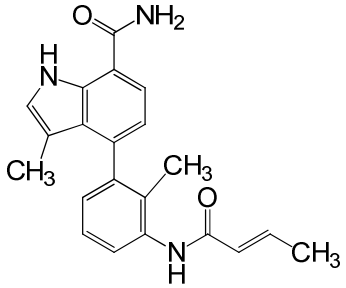
(4)

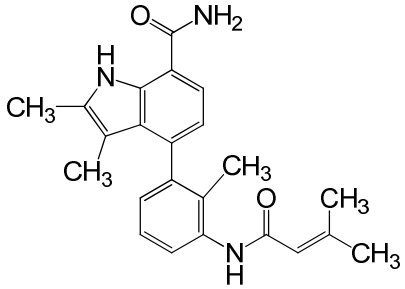
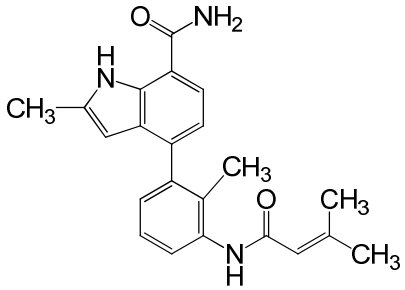
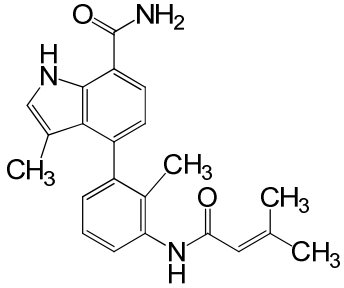
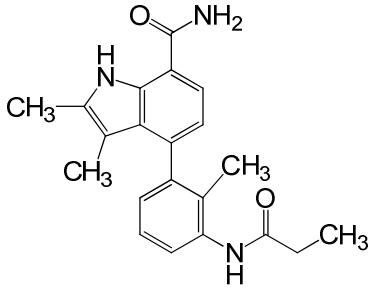
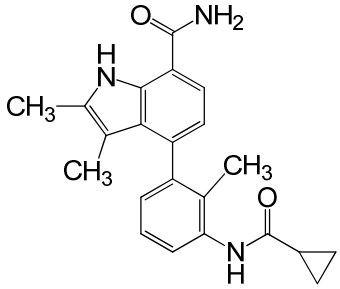
Una mezcla de 2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

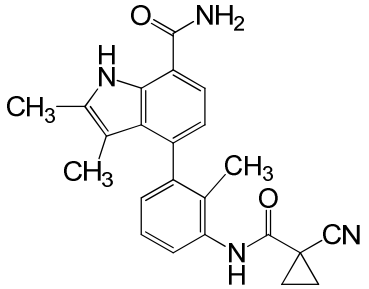
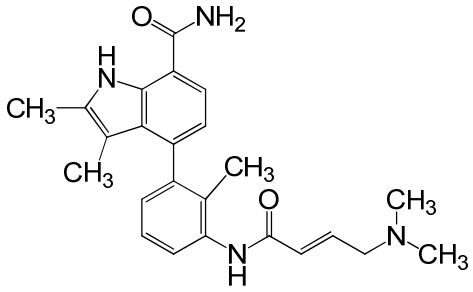
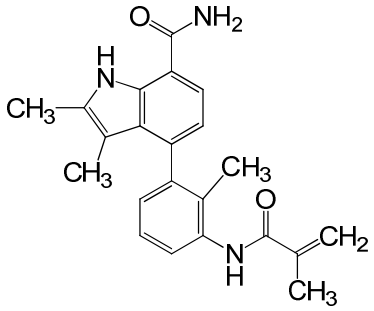
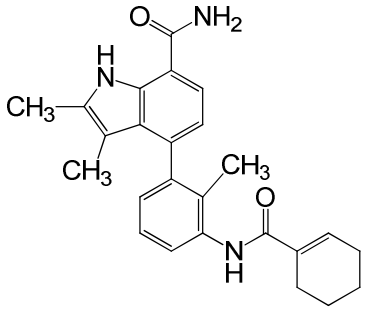
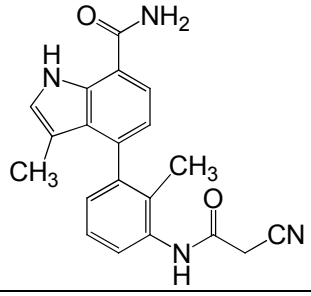
dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 9] (35.0 mg, 0.0890 mmol), *N*-(3-bromofenil) etensulfonamida [intermediario 55] (25.7 mg, 0.0980 mmol) y Cs_2CO_3 (72.6 mg, 0.223 mmol) en 4:1 THF-agua (2.97 mL) se burbujeó con nitrógeno, luego se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf) y DCM (3.64 mg, 4.46 µmol). La mezcla se burbujeó otra vez con nitrógeno, luego se calentó a 50 °C bajo nitrógeno. Después de 16 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (12 mg, 36% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 370 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H) 10.08 (s, 1H) 8.02 (br. s., 1H) 7.58 (d, *J*=7.9 Hz, 1H) 7.40-7.32 (m, 2H) 7.22-7.18 (m, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.08 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.84-6.73 (m, 2H), 6.11-6.01 (m, 2H) 2.33 (s, 3H) 1.66 (s, 3H).

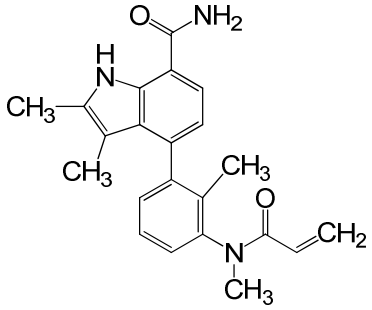
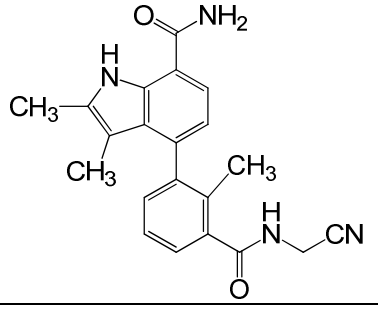
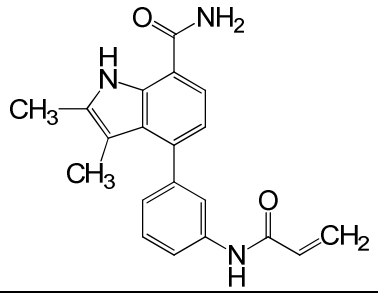
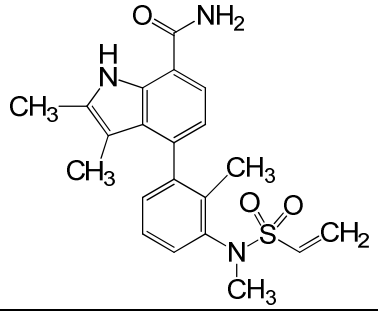
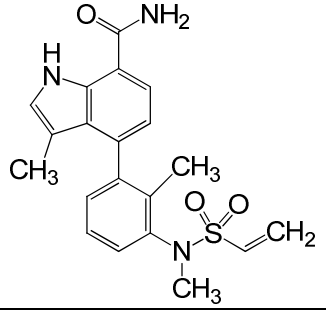
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 4 o procedimientos similares, usando los materiales de partida indicados, se muestran en la Tabla 1. (Los materiales de partida preparados usando procedimientos de la literatura se indican en las notas al pie de la tabla 1.

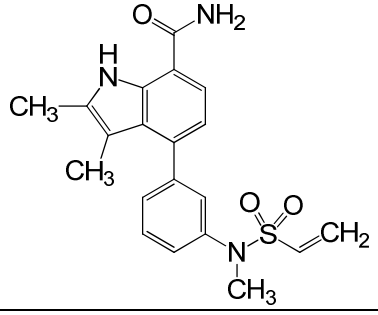
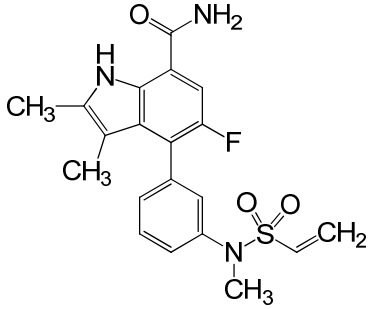
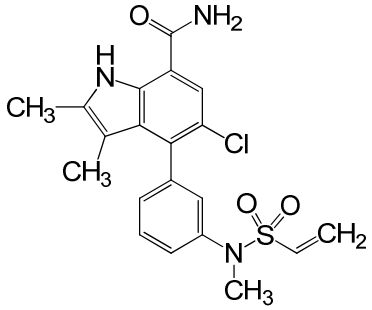
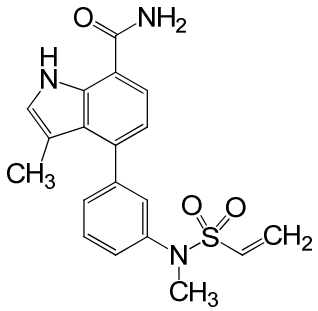
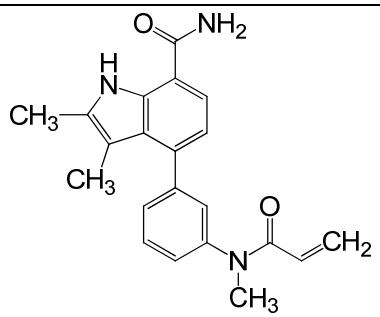
Tabla 1

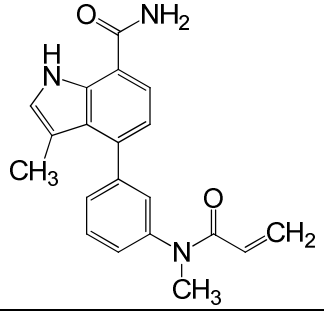
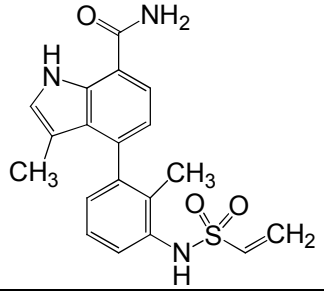
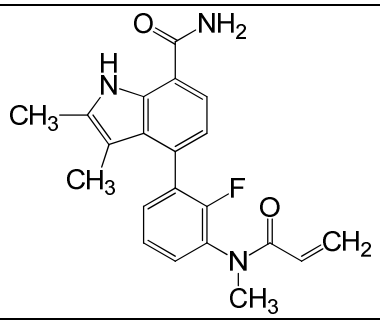
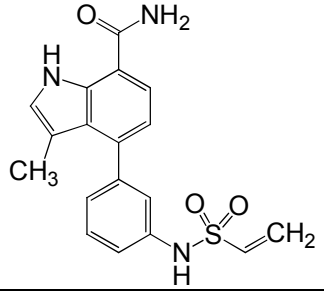
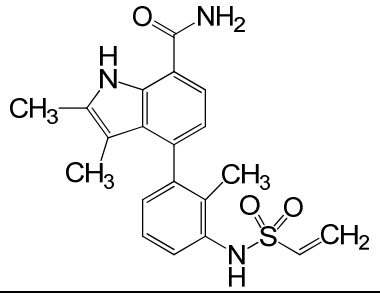
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
5		Intermediarios 1 y 66	*m/z* 348 $(M+H)^+$
6		Intermediarios 1 y 67	*m/z* 362 $(M+H)^+$
7		Intermediarios 5 y 66	*m/z* 334 $(M+H)^+$
8		Intermediarios 5 y 67	*m/z* 348 $(M+H)^+$
9		Intermediarios 4 y 67	*m/z* 348 $(M+H)^+$

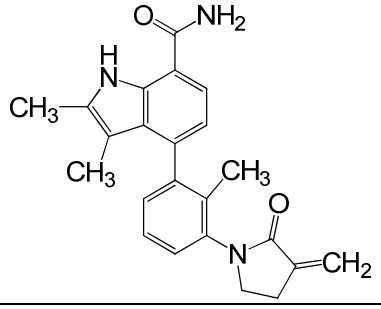
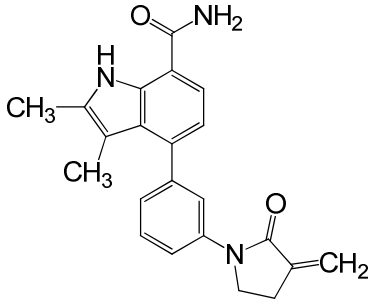
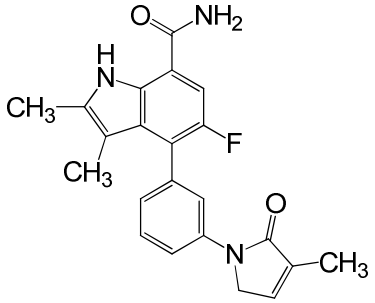
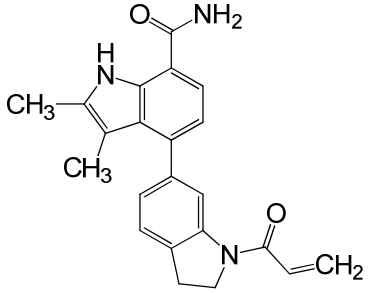
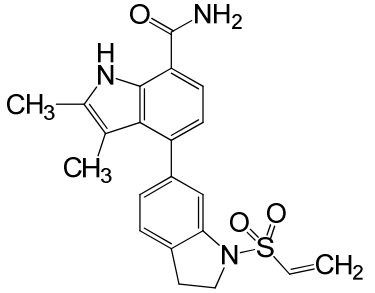
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
10		Intermediarios 1 y 68	*m/z* 376 $(M+H)^+$
11		Intermediarios 5 y 68	*m/z* 362 $(M+H)^+$
12		Intermediarios 4 y 68	*m/z* 362 $(M+H)^+$
13		Intermediarios 1 y 70	*m/z* 350 $(M+H)^+$
14		Intermediarios 1 y 69	*m/z* 362 $(M+H)^+$

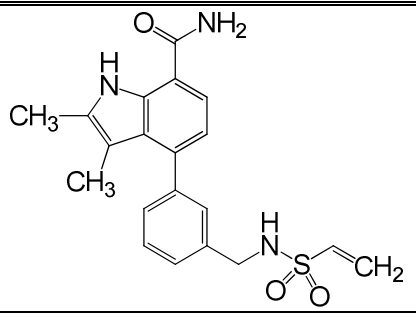
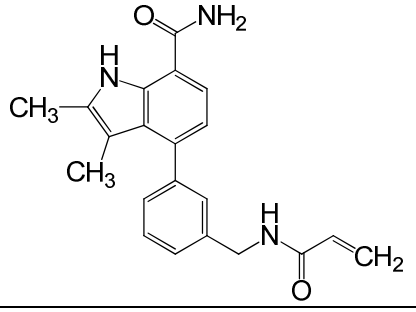
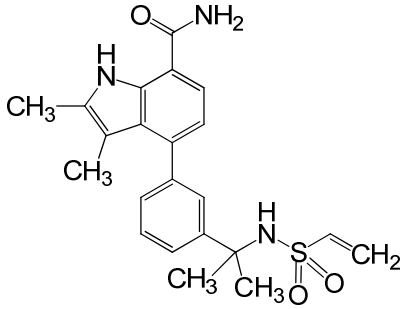
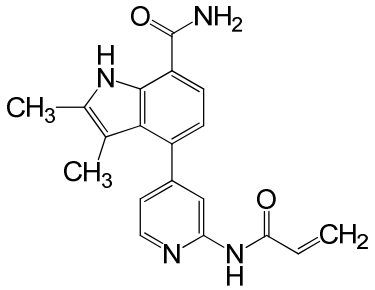
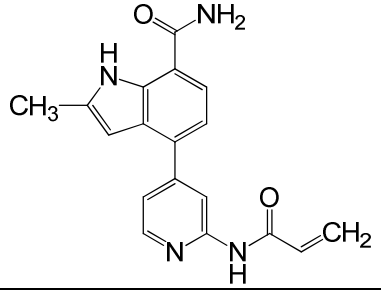
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
15		Intermediarios 1 y 64	*m/z* 387 $(M+H)^+$
16		Intermediarios 1 y 71	*m/z* 405 $(M+H)^+$
17		Intermediarios 1 y 61	*m/z* 362 $(M+H)^+$
18		Intermediarios 1 y 62	*m/z* 402 $(M+H)^+$
19		Intermediarios 4 y 63	*m/z* 347 $(M+H)^+$

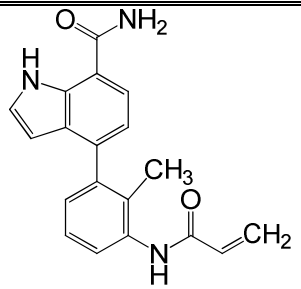
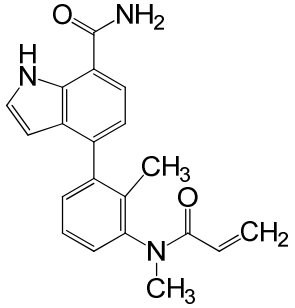
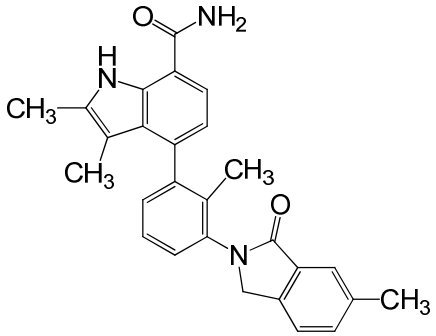
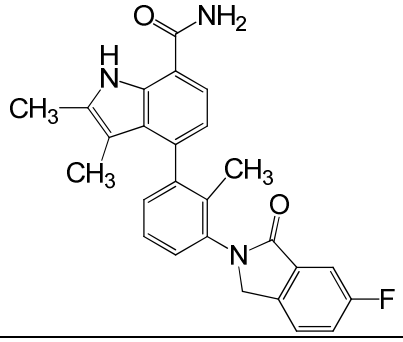
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
20		Intermediarios 1 y 72	*m/z* 362 $(M+H)^+$
21		Intermediarios 1 y 80	*m/z* 361 $(M+H)^+$
22		Intermediarios 1 y 65	*m/z* 334 $(M+H)^+$
23		Intermediarios 1 y 75	*m/z* 398 $(M+H)^+$
24		Intermediarios 4 y 75	*m/z* 384 $(M+H)^+$

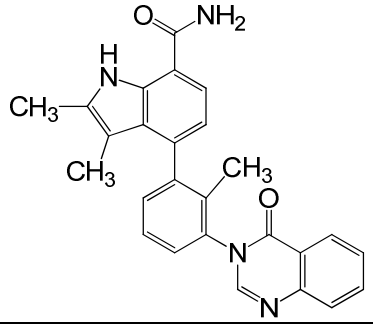
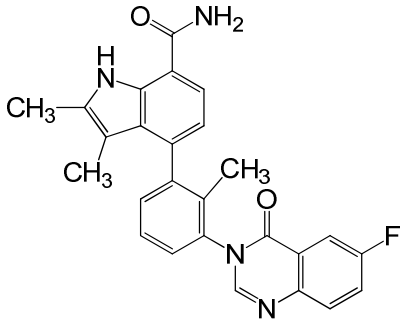
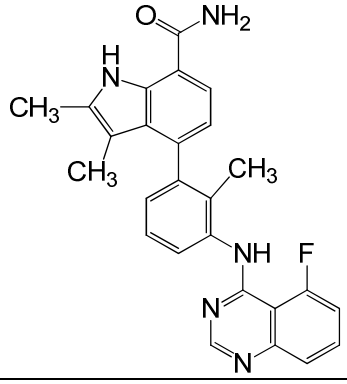
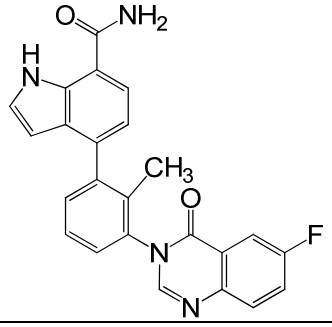
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
25		Intermediarios 1 y 76	*m/z* 384 $(M+H)^+$
26		Intermediarios 2 y 76	*m/z* 402 $(M+H)^+$
27		Intermediarios 3 y 76	*m/z* 418, 420 $(M+H)^+$
28		Intermediarios 4 y 76	*m/z* 370 $(M+H)^+$
29		Intermediarios 1 y 73	*m/z* 348 $(M+H)^+$

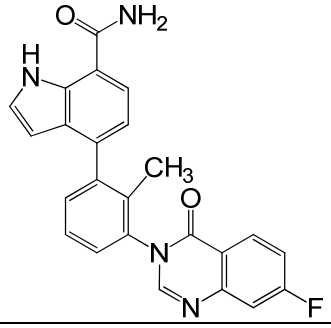
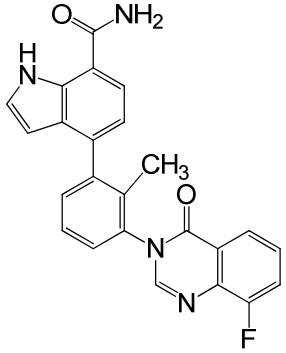
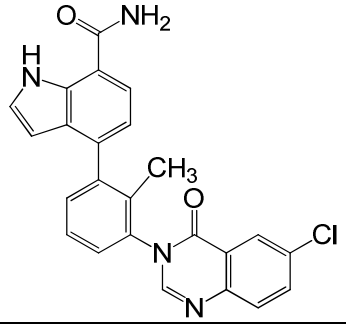
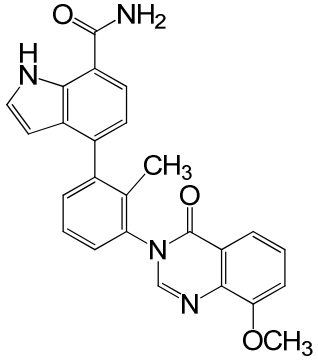
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
30		Intermediarios 4 y 73	*m/z* 334 $(M+H)^+$
31		Intermediarios 4 y 77	*m/z* 370 $(M+H)^+$
32		Intermediarios 1 y 74	*m/z* 366 $(M+H)^+$
33		Intermediarios 4 y 78	*m/z* 356 $(M+H)^+$
34		Intermediarios 1 y 77	*m/z* 384 $(M+H)^+$

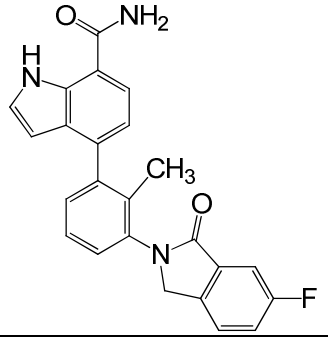
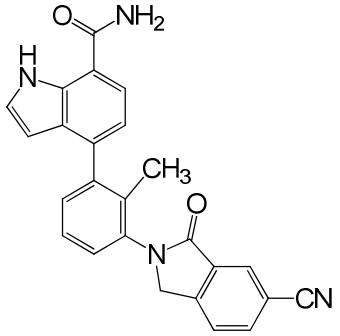
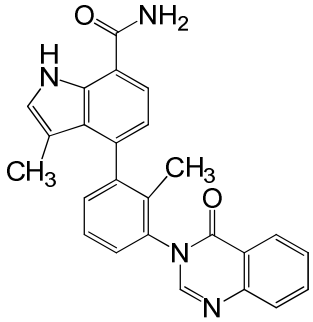
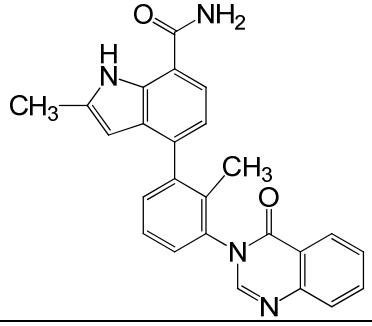
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
35		Intermediarios 9 y 60	*m/z* 374 $(M+H)^+$
36		Intermediarios 9 y 58	*m/z* 360 $(M+H)^+$
37		Intermediarios 2 y 59	*m/z* 378 $(M+H)^+$
38		Intermediarios 9 y 52	*m/z* 360 $(M+H)^+$
39		Intermediarios 9 y 54	*m/z* 396 $(M+H)^+$

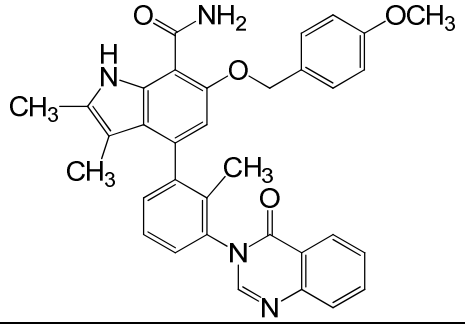
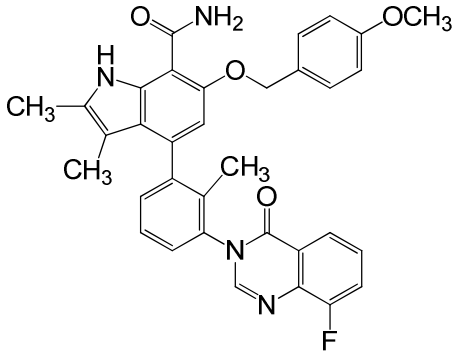
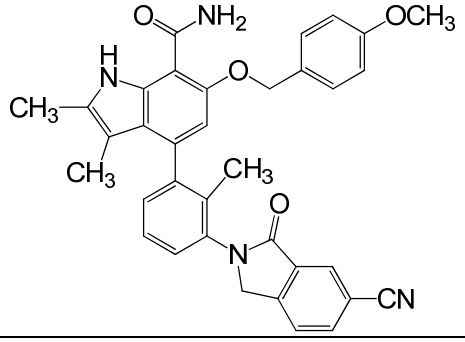
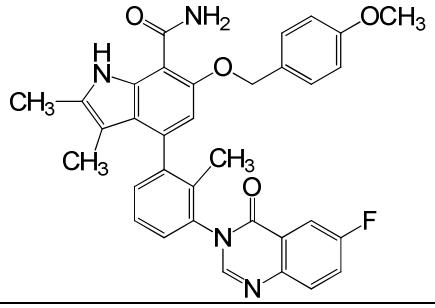
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
40		Intermediarios 9 y 56	*m/z* 384 $(M+H)^+$
41		Intermediarios 9 y 51	*m/z* 348 $(M+H)^+$
42		Intermediarios 9 y 57	*m/z* 412 $(M+H)^+$
43		Intermediarios 9 y 53	*m/z* 335 $(M+H)^+$
44		Intermediarios 10 y 53	*m/z* 321 $(M+H)^+$

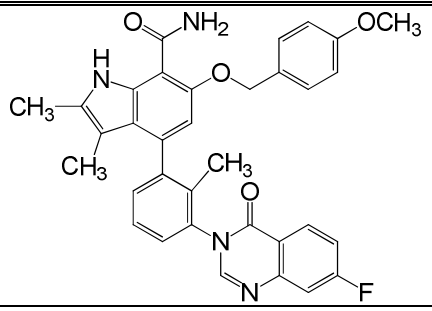
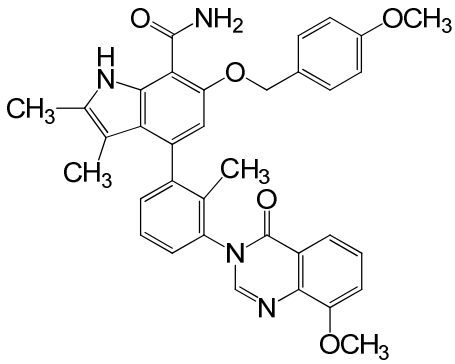
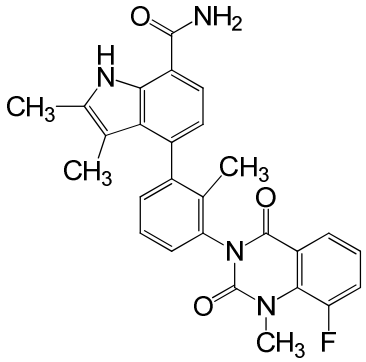
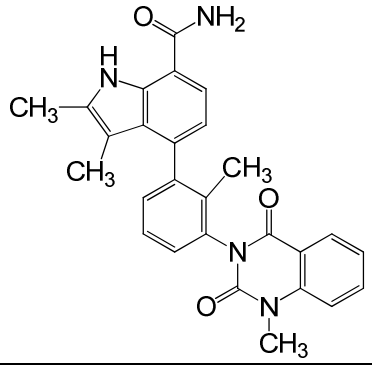
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
45		Intermediarios 6 y 66	*m/z* 320 $(M+H)^+$
46		Intermediarios 6 y 72	*m/z* 334 $(M+H)^+$
47		Intermediarios 1 y (a)	*m/z* 424 $(M+H)^+$
48		Intermediarios 1 y (b)	*m/z* 428 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
49		Intermediarios 1 y (c)	*m/z* 423 $(M+H)^+$
50		Intermediarios 1 y (d)	*m/z* 441 $(M+H)^+$
51		Intermediarios 1 y (e)	*m/z* 440 $(M+H)^+$
52		Intermediarios 6 y (d)	*m/z* 413 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
53		Intermediarios 6 y (f)	*m/z* 413 $(M+H)^+$
54		Intermediarios 6 y (g)	*m/z* 413 $(M+H)^+$
55		Intermediarios 6 y (h)	*m/z* 429, 431 $(M+H)^+$
56		Intermediarios 6 y (i)	*m/z* 425 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
57		Intermediarios 6 y (b)	*m/z* 400 $(M+H)^+$
58		Intermediarios 6 y (j)	*m/z* 407 $(M+H)^+$
59		Intermediarios 4 y (c)	*m/z* 409 $(M+H)^+$
60		Intermediarios 5 y (c)	*m/z* 409 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
61		Intermediarios 8 y (c)	*m/z* 559 $(M+H)^+$
62		Intermediarios 8 y (g)	*m/z* 577 $(M+H)^+$
63		Intermediarios 8 y (j)	*m/z* 571 $(M+H)^+$
64		Intermediarios 8 y (d)	*m/z* 577 $(M+H)^+$

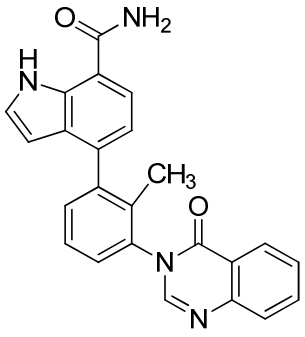
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Espectro de masa
65		Intermediarios 8 y (f)	*m/z* 577 $(M+H)^+$
66		Intermediarios 8 y (i)	*m/z* 589 $(M+H)^+$
67		Intermediarios 1 y 81	*m/z* 471 $(M+H)^+$
68		Intermediarios 1 y 82	*m/z* 453 $(M+H)^+$

(a) Intermediario 50-8, (b) intermediario 50-5, (c) intermediario 50-24, (d) intermediario 50-27, (e)

intermediario 50-55, (f) intermediario 50-60, (g) intermediario 50-48, intermediario 50-26, (i) intermediario 50-51 y (j) intermediario 50-9, cada uno de la patente U. S. No. 8,084,620.

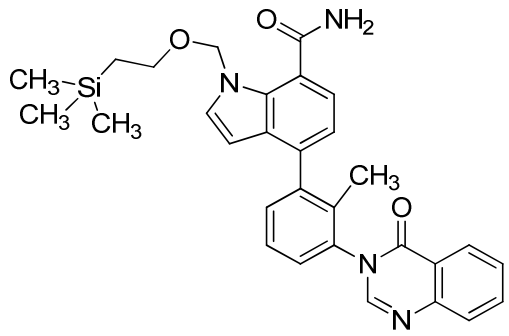
Ejemplo 69

4-(2-Metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



(69)

Ejemplo 69A: 4-(2-Metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



(69A)

Una solución de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 7] (0.50 g, 1.35 mmol), 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3*H*)-ona

[preparada de acuerdo con los procedimientos de la patente U.S. No. 8,084,620, intermediario 50-24] (0.515 g, 1.42 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.078 g, 0.068 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2.0 m (1.69 mL, 3.38 mmol), en 5:1 tolueno-etanol (16.9 mL) se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se combinó con el de otra reacción idéntica y el material se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido vítreo (1.40 g, 94% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 525 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (1 H, br. s.), 8.35 (1 H, br. s.), 8.08 (1 H, br. s.), 7.98-8.06 (1 H, m), 7.90 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.74 (1 H, t, J=7.5 Hz), 7.52-7.70 (5 H, m), 7.50 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.17 (1 H, d, J=7.5 Hz), 6.19-6.46 (1 H, m), 5.83 (2 H, d, J=7.3 Hz), 2.10 (1 H, s), 1.96 (3 H, s), 0.86 (2 H, dd, J=9.4, 6.9 Hz), -0.04-0.03 (9 H, m).

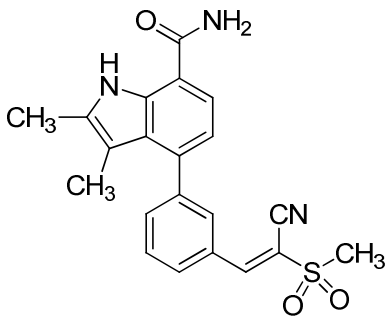
Ejemplo 69:

Una solución de 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (40 mg, 0.076 mmol), fluoruro de tetra-n-

butilamonio 1.0 m en THF (229 µL, 0.229 mmol) y 1,2-diaminoetano (31 µL, 0.457 mmol) en DMF (762 µL) se calentó a 60 °C. Después de 17 h, se añadió más solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0.25 mL) y el calentamiento se continuó durante otro día. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con HCl acuoso 1.0 m y la mezcla se agitó durante 4 días. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1.1 mg, 4% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 395 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.38 (d, *J*=8.0 Hz, 1H) 8.24 (d, *J*=19.7 Hz, 1H) 7.95-7.87 (m, 1H) 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H) 7.72 (d, *J*=7.5 Hz, 1H) 7.68-7.62 (m, 1H) 7.52 (q, *J*=7.8 Hz, 2H) 7.43-7.36 (m, 2H) 7.09 (d, *J*=15,0 Hz, 1H), 6.41-6.24 (m, 1H) 1.99 (br. s., 3H).

Ejemplo 70

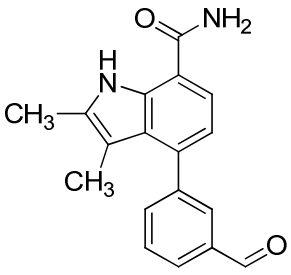
4-(3-(2-Ciano-2-(metilsulfonil)vinil)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(70)

Ejemplo 70A: 4-(3-Formilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

carboxamida



(70A)

Una mezcla de 4-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 1] (50 mg, 0.187 mmol), ácido (3-formilfenil)borónico (33.7 mg, 0.225 mmol), K_3PO_4 acuoso 2.0 m (0.187 mL, 0.374 mmol) y dicloruro de 1,1′-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (6.1 mg, 9.36 µmol) en THF (2 mL) en un tubo sellado se sometió a 3 ciclos de evaluación-relleno con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para proporcionar 4-(3-formilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido blanquecino (36 mg, 66% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (br. s., 1H) 10.12 (s, 1H) 7.98-7.93 (m, 2H) 7.75-7.71 (m, 1H) 7.66-7.61 (m, 1H) 7.36 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.7 Hz, 1H) 2.41 (s, 3H) 1.76 (s, 3H).

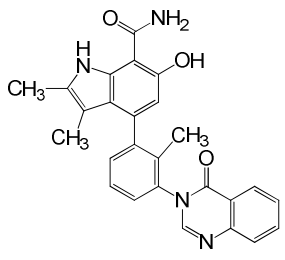
Ejemplo 70:

Una solución de 4-(3-formilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (26 mg, 0.089 mmol) y 2-(metilsulfonil)acetonitrilo

(42.4 mg, 0.356 mmol) en etanol (1 mL) se trató con 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0.054 mL, 0.356 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se combinó con la mezcla de reacción de una reacción idéntica usando 4-(3-formilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (7.7 mg, 0.026 mmol), 2-(metilsulfonil)acetonitrilo (12.6 mg, 0.105 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0.016 mL, 0.105 mmol). Las mezclas combinadas se diluyeron con EtOAc, se lavaron una vez con HCl acuoso 1 M y dos veces con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-100%), para proporcionar 4-(3-(2-ciano-2-(metilsulfonil)vinil)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido amarillo (24 mg, 91% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 394 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.12-8,08 (m, 2H) 8.04 (br. s., 1H) 7.73-7.70 (m, 2H) 7.64 (d, J=7.7 Hz, 1H) 7.36 (br. s., 1H), 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H) 2.36 (s, 3H) 1.70 (s, 3H).

Ejemplo 71

6-Hidroxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida

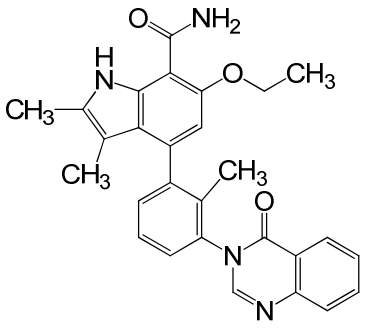


(71)

Una solución de 6-(4-metoxibenciloxi)-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 61] (218 mg, 0.390 mmol) y tioanisol (369 µL, 3.12 mmol) en DCM (4.13 mL) se trató con TFA (2.07 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h. La mezcla se concentró y se dividió en EtOAc y el NaOH acuoso 1 M se combinó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (pH aproximadamente 9). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 6-hidroxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido vítreo amarillo claro (124 mg, 73% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 439 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72

6-Etoxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



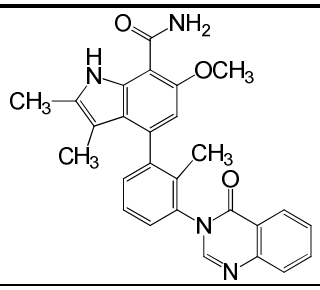
(72)

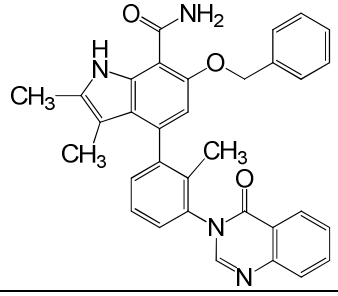
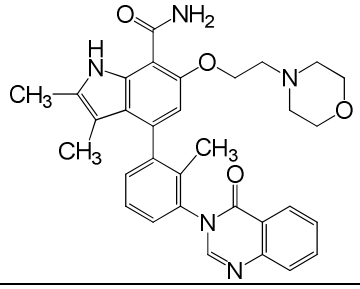
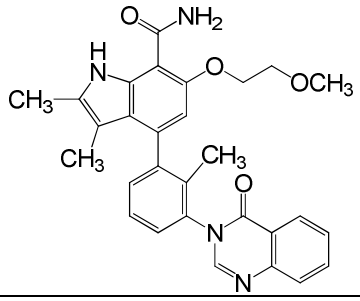
Una mezcla de 6-hidroxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il) fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida

[Ejemplo 71] (20 mg, 0.046 mmol), yodoetano (7 µL, 0.091 mmol), K_2CO_3 (37.8 mg, 0.274 mmol) y acetona (0.91 mL) se calentó a 60 °C durante 80 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió a HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 6-etoxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (12.7 mg, 59% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 467 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOH-d_4) δ 10.45 (2s, 1H) 8.41-8.32 (m, 1H) 8.22-8.12 (2s, 1H) 7.94-7.86 (m, 1H) 7.82 (t, *J*=7.4 Hz, 1H) 7.69-7.61 (m, 1H) 7.54-7.44 (m, 2H) 7.43-7.35 (m, 1H), 6.72-6.57 (2s, 1H) 4.35-4.23 (m, 2H) 2.33 (s, 3H) 1.89 (2s, 3H) 1.74-1.58 (2 s, 3H) 1.54 (t, *J*=6.9 Hz, 3H) (mezcla de rotámeros).

Los ejemplos adicionales que se prepararon a partir del Ejemplo 71 por el procedimiento descrito en el Ejemplo 72 o procedimientos similares, usando el agente alquilante indicado, se muestran en la Tabla 2.

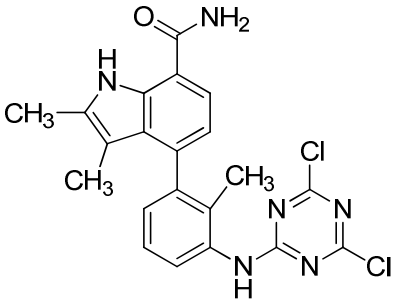
Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Agente alquilante	Espectro de masa
73		yodometano	*m/z* 453 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Agente alquilante	Espectro de masa
74		clorometil-benzene	*m/z* 467 $(M+H)^+$
75		4-(2-cloroetil)-morfolino HCl	*m/z* 552 $(M+H)^+$
76		1-cloro-2-metoxietano	*m/z* 497 $(M+H)^+$

Ejemplo 77

4-(3-((4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



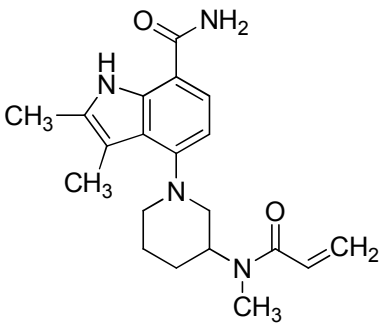
(77)

Una suspensión de cloruro cianúrico (0.026 mL, 0.187

mmol) y K_2CO_3 (59.0 mg, 0.426 mmol) en THF (1 mL) se agitó en un baño de agua helada y se trató gota a gota con una solución de 4-(3-amino-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 41] (50.0 mg, 0.170 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.25 h, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 10-80%), para proporcionar 4-(3-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido blanquecino (56.8 mg, 74% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 441, 443, 445 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H) 10.75 (s, 1H) 8.00 (br. s., 1H) 7.61 (d, J=7.7 Hz, 1H) 7.39-7.25 (m, 3H) 7.16 (dd, J=7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.5 Hz, 1H) 2.31 (s, 3H) 1.82 (s, 3H) 1.55 (s, 3H).

Ejemplo 78

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



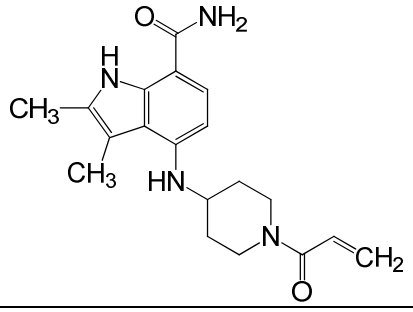
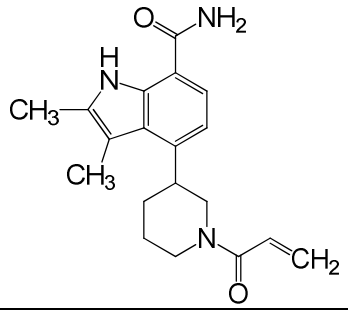
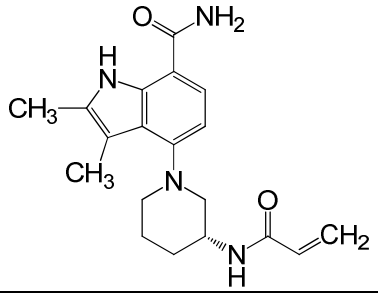
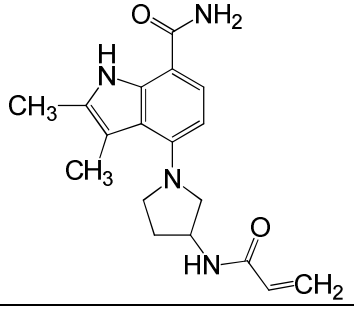
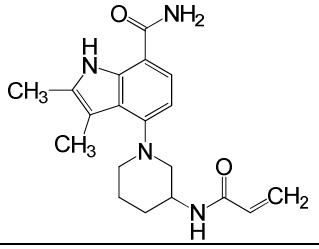
(78)

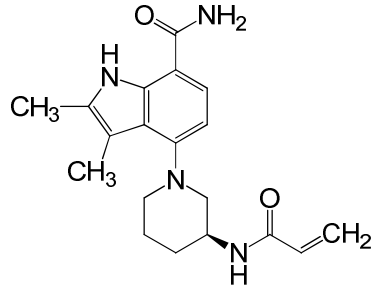
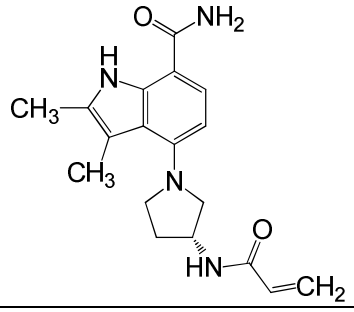
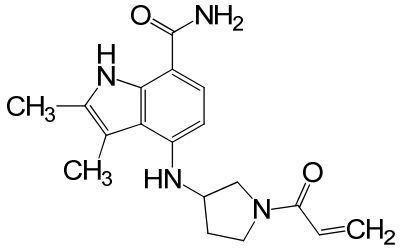
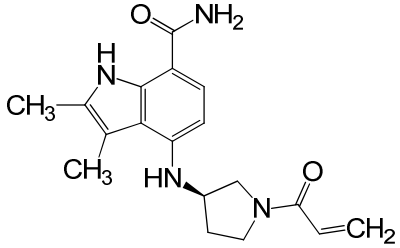
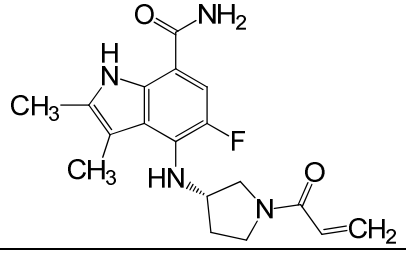
Una solución de (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-

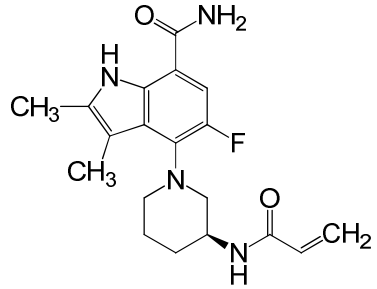
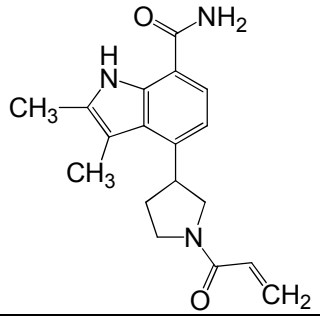
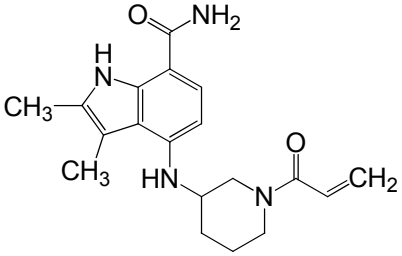
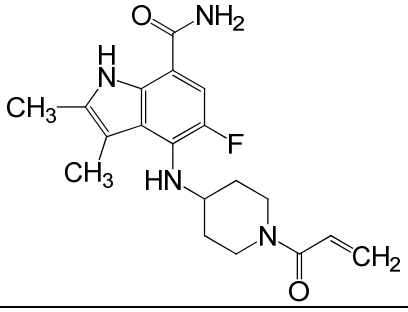
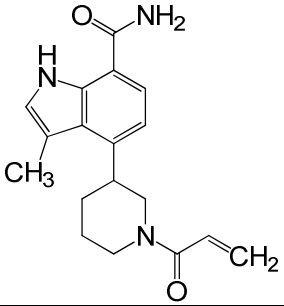
(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 35] (60.0 mg, 0.114 mmol) en 1:1 DCM-THF (2,08 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con DIEA (33.8 µL, 0.194 mmol). Cloruro de acriloílo (13.0 µL, 0.159 mmol) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (4 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-70%), para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido (23 mg, 53% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 355 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17-9,93 (m, 1H) 7.24 (br. s., 1H), 6.76-6.52 (m, 2H), 6.34 (d, *J*=16,7 Hz, 1H), 6.08-5.57 (m, 3H) 5.07-4.14 (m, 1H) 3.43 (br. s., 2H) 3.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) 2.80-2.56 (m, 1H) 2.54-2.43 (m, 3H) 2.38 (s, 3H) 1.95 (br. s., 3H) 1.83-1.60 (m, 2H).

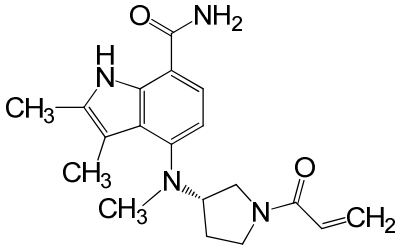
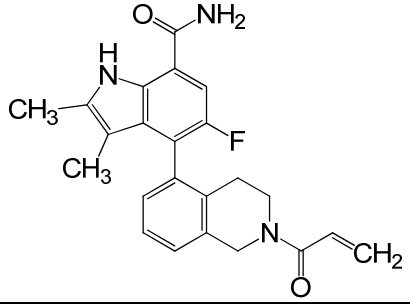
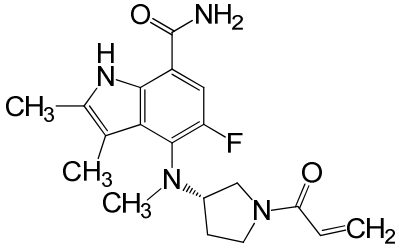
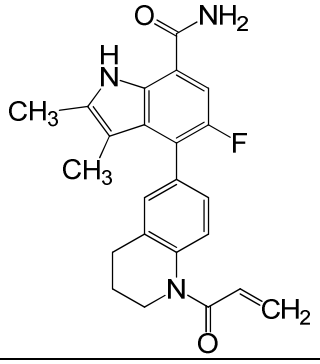
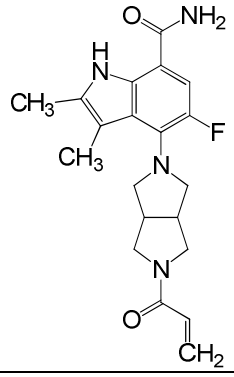
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 78 o procedimientos similares, usando el material de partida indicado, se muestran en la Tabla 3.

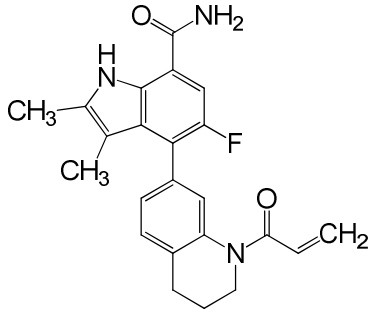
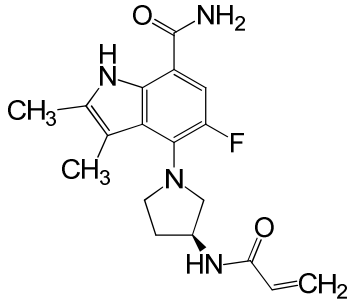
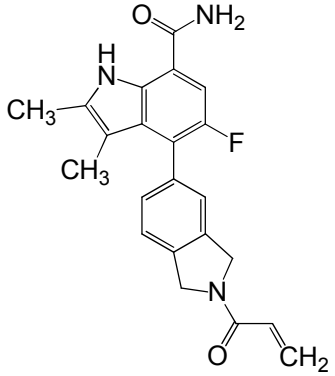
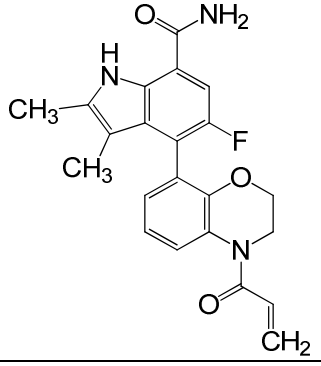
Tabla 3

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
79		Intermediario 17	*m/z* 341 $(M+H)^+$
80		Intermediario 38	*m/z* 326 $(M+H)^+$
81		Intermediario 14	*m/z* 341 $(M+H)^+$
82		Intermediario 22	*m/z* 327 $(M+H)^+$
83		Intermediario 15	*m/z* 341 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
84		Intermediario 13	*m/z* 341 $(M+H)^+$
85		Intermediario 23	*m/z* 327 $(M+H)^+$
86		Intermediario 19	*m/z* 327 $(M+H)^+$
87		Intermediario 27	*m/z* 327 $(M+H)^+$
88		Intermediario 21	*m/z* 345 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
89		Intermediario 16	*m/z* 359 $(M+H)^+$
90		Intermediario 40	*m/z* 312 $(M+H)^+$
91		Intermediario 25	*m/z* 341 $(M+H)^+$
92		Intermediario 18	*m/z* 359 $(M+H)^+$
93		Intermediario 39	*m/z* 312 $(M+H)^+$

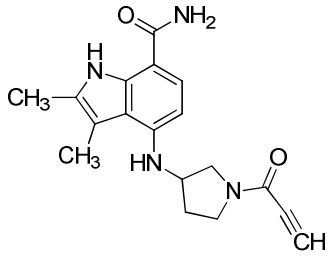
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
94		Intermediario 28	*m/z* 341 $(M+H)^+$
95		Intermediario 42	*m/z* 392 $(M+H)^+$
96		Intermediario 37	*m/z* 359 $(M+H)^+$
97		Intermediario 43	*m/z* 392 $(M+H)^+$
98		Intermediario 32	*m/z* 371 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
99		Intermediario 46	*m/z* 392 $(M+H)^+$
100		Intermediario 24	*m/z* 345 $(M+H)^+$
101		Intermediario 47	*m/z* 378 $(M+H)^+$
102		Intermediario 49	*m/z* 394 $(M+H)^+$

Ejemplo 103

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-((1-propioloilpirrolidin-3-il)amino)-

1*H*-indol-7-carboxamida

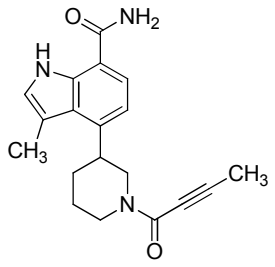


(103)

Una solución de (*RS*)-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 19] (35 mg, 0.096 mmol), HATU (73 mg, 0.19 mmol), DIEA (51 µL, 0.29 mmol) y ácido propiólico (7.4 mg, 0.11 mmol) en DMF (1.4 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-((1-propioloilpirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (7.1 mg, 23% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 325 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H) 7.64 (br. s., 1H) 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.88 (br. s., 1H), 6.15 (dd, *J*=18,9, 7.9 Hz, 1H) 5.20 (br. s., 1H) 4.52-4.40 (m, 1H) 4.29-4.17 (m, 1H) 4.11 (br. s., 1H) 3.83-3,51 (m, 3H) 2.38-2.19 (m, 7H) 2.12-1.98 (m, 1H).

Ejemplo 104

(*RS*)-4-(1-(But-2-inoil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida

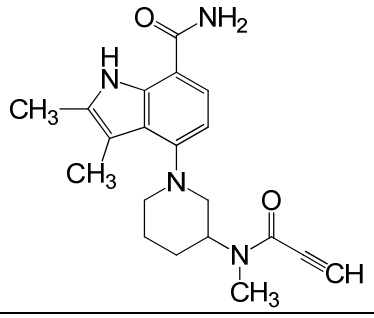
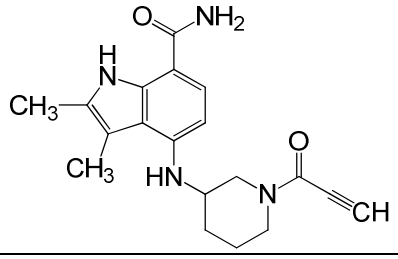
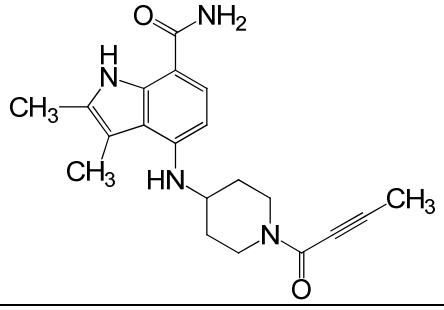
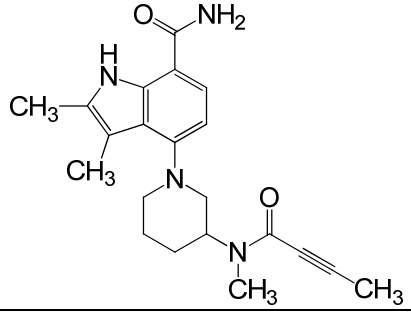


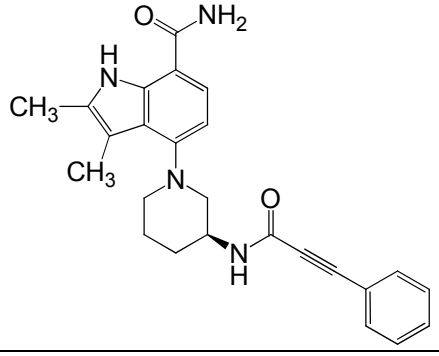
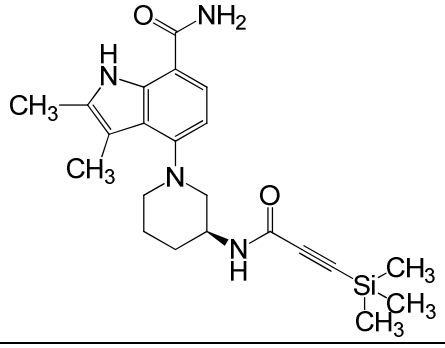
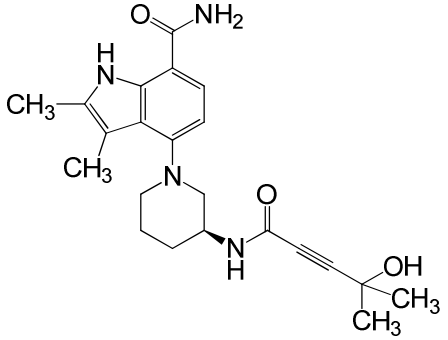
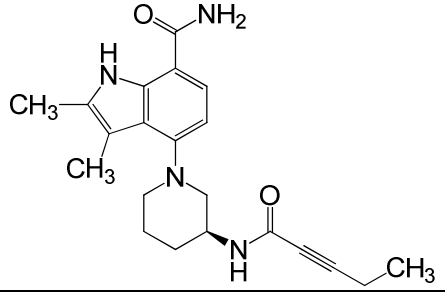
(104)

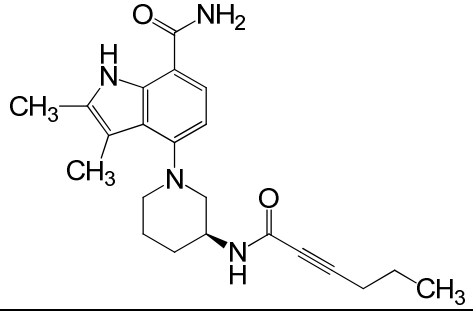
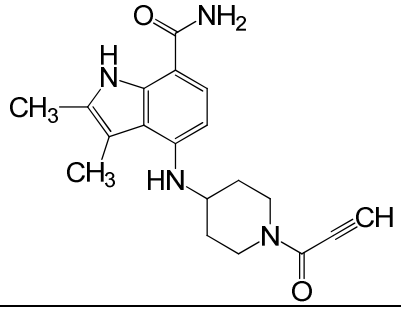
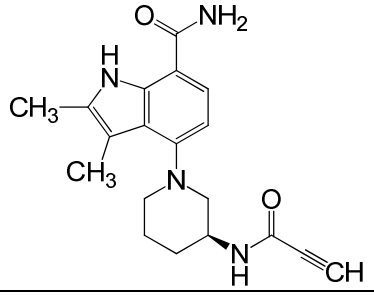
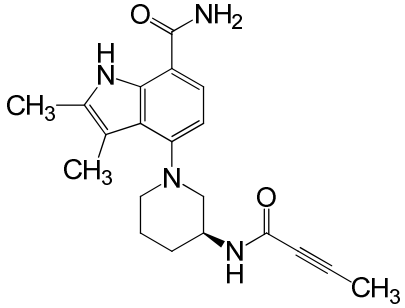
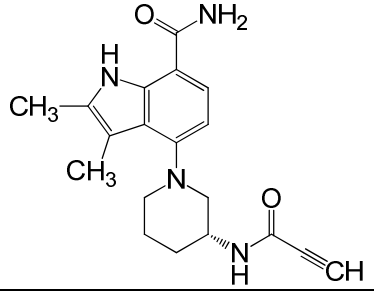
Una solución de (*RS*)-3-metil-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 39] (10.0 mg, 0.039 mmol), BOP (20.6 mg, 0.047 mmol), DIEA (68 µL, 0.39 mmol) y ácido but-2-inoico (6.5 mg, 0.078 mmol) en THF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar (*RS*)-4-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (2.8 mg, 21% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (d, *J*=15,3 Hz, 1H) 7.99 (br. s., 1H) 7.63 (t, *J*=8.5 Hz, 1H) 7.28 (br. s., 1H) 7.12 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=19,8, 7.6 Hz, 1H) 4.50-4.39 (m, 2H) 4.36 (t, *J*=11.3 Hz, 2H) 3.37 (br. s., 1H) 3.32-3,25 (m, 1H) 3.24-3,15 (m, 1H) 2.81-2.70 (m, 2H) 2.05 (s, 3H) 1.92 (s, 3H).

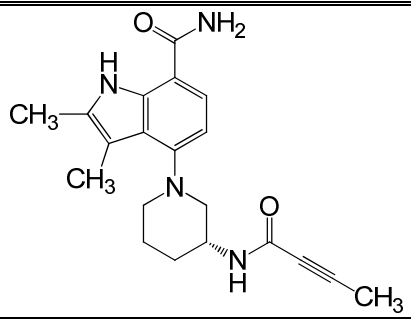
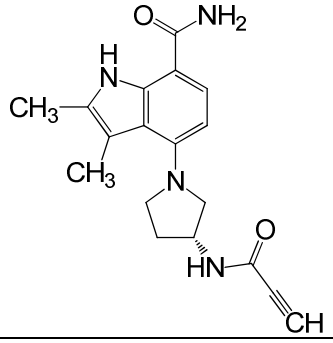
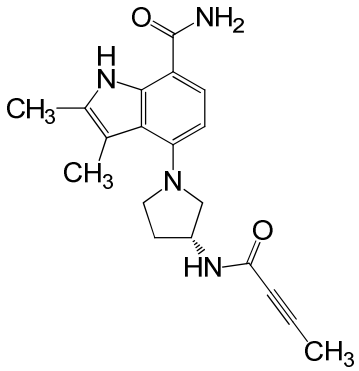
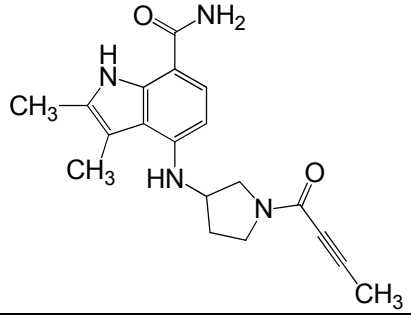
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de procedimientos descritos en Ejemplos 103 y 104 o procedimientos similares, usando el material de partida indicado y el ácido carboxílico apropiado, se muestran en la Tabla 4.

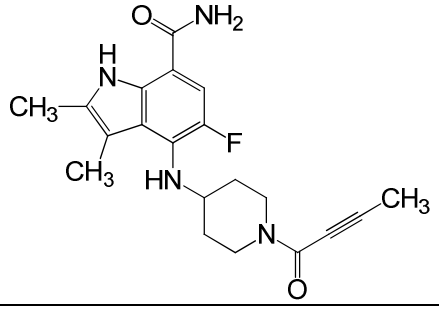
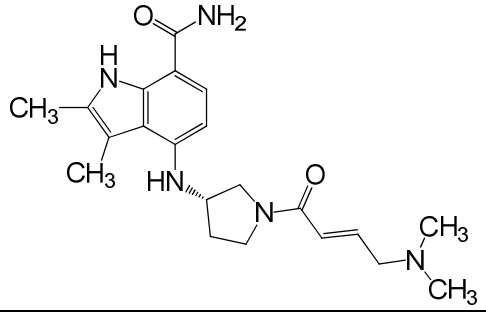
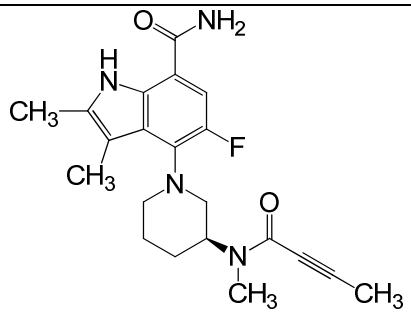
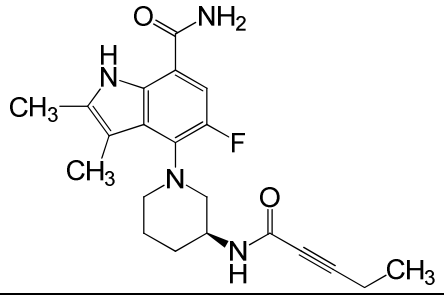
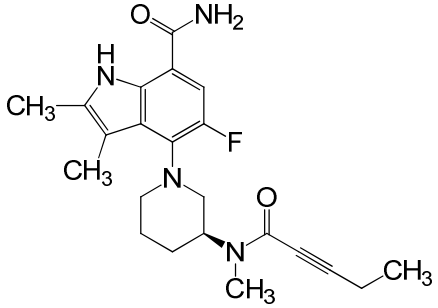
Tabla 4

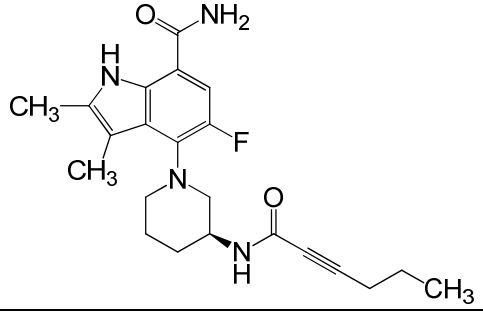
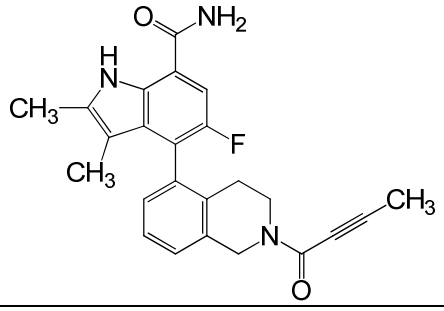
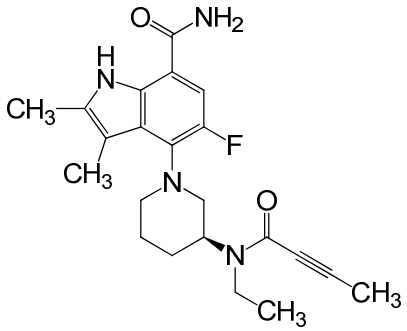
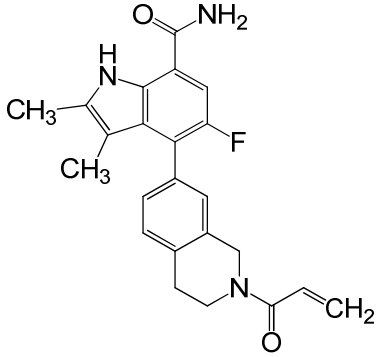
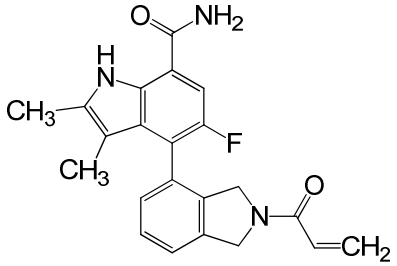
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
105		Intermediario 35	*m/z* 353 $(M+H)^+$
106		Intermediario 25	*m/z* 339 $(M+H)^+$
107		Intermediario 17	*m/z* 353 $(M+H)^+$
108		Intermediario 35	*m/z* 367 $(M+H)^+$

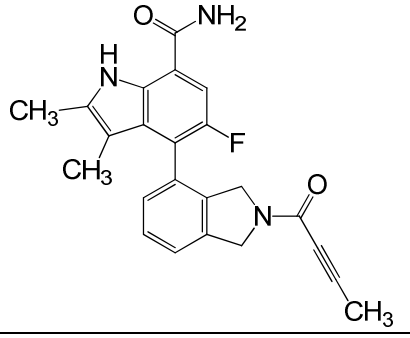
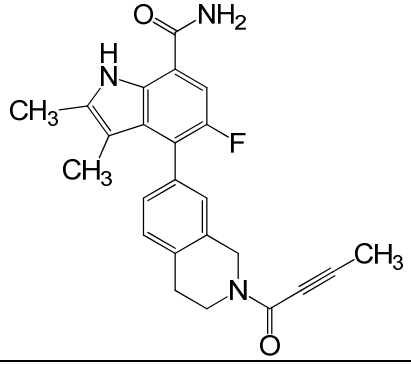
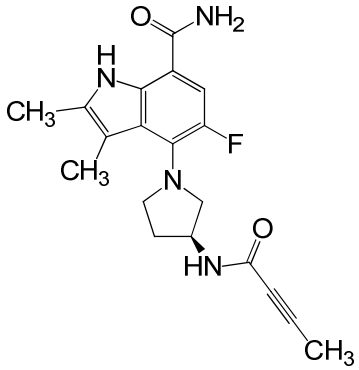
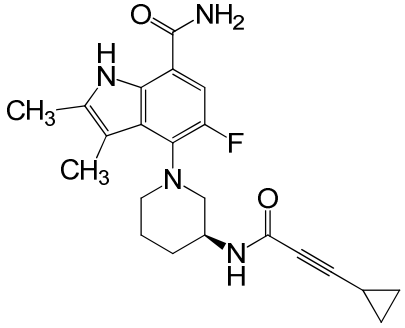
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
109		Intermediario 13	*m/z* 415 $(M+H)^+$
110		Intermediario 13	*m/z* 411 $(M+H)^+$
111		Intermediario 13	*m/z* 397 $(M+H)^+$
112		Intermediario 13	*m/z* 367 $(M+H)^+$

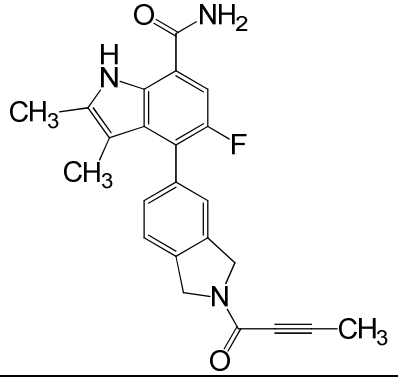
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
113		Intermediario 13	*m/z* 381 $(M+H)^+$
114		Intermediario 17	*m/z* 339 $(M+H)^+$
115		Intermediario 13	*m/z* 339 $(M+H)^+$
116		Intermediario 13	*m/z* 353 $(M+H)^+$
117		Intermediario 14	*m/z* 339 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
118		Intermediario 14	*m/z* 353 $(M+H)^+$
119		Intermediario 23	*m/z* 325 $(M+H)^+$
120		Intermediario 23	*m/z* 339 $(M+H)^+$
121		Intermediario 19	*m/z* 339 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
122		Intermediario 18	*m/z* 371 $(M+H)^+$
124		Intermediario 26	*m/z* 384 $(M+H)^+$
125		Intermediario 36	*m/z* 385 $(M+H)^+$
126		Intermediario 16	*m/z* 385 $(M+H)^+$
127		Intermediario 36	*m/z* 399 $(M+H)^+$

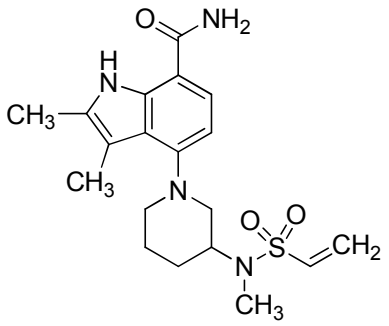
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
128		Intermediario 16	*m/z* 399 $(M+H)^+$
129		Intermediario 42	*m/z* 404 $(M+H)^+$
130		Intermediario 33	*m/z* 399 $(M+H)^+$
131		Intermediario 44	*m/z* 392 $(M+H)^+$
132		Intermediario 45	*m/z* 378 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
133		Intermediario 45	*m/z* 390 $(M+H)^+$
134		Intermediario 44	*m/z* 404 $(M+H)^+$
135		Intermediario 24	*m/z* 357 $(M+H)^+$
136		Intermediario 16	*m/z* 397 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
137		Intermediario 47	*m/z* 390 $(M+H)^+$

Ejemplo 138

(*RS*)-2,3-Dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



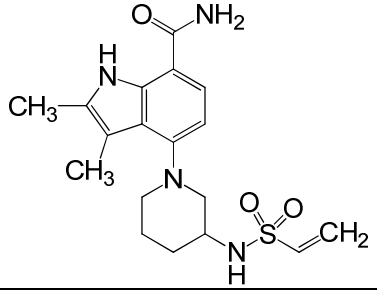
(138)

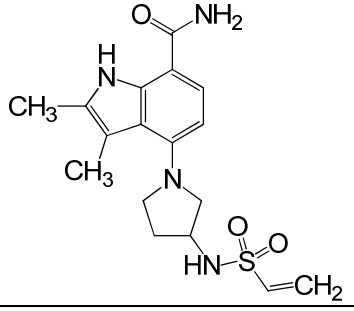
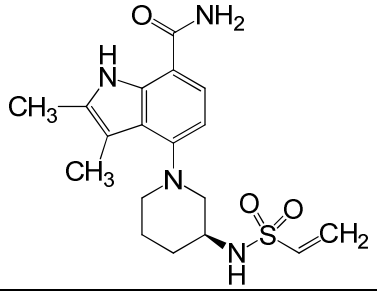
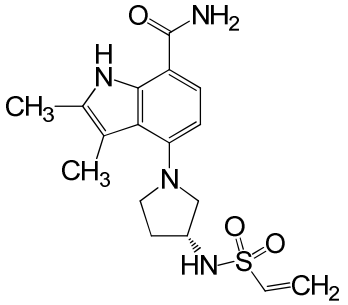
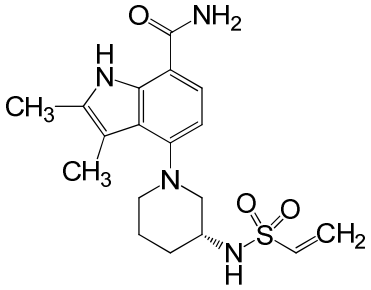
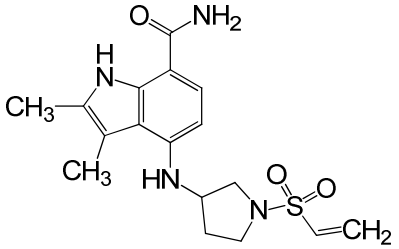
Una solución de (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 35] (60 mg, 0.11 mmol) en 1:1 DCM-THF (2.08 mL) se enfrió hasta -20 °C y se trató con DIEA (40 µL, 0.23 mmol). Una solución de cloruro de 2-cloroetansulfonilo (21 µL, 0.21 mmol) en DCM (296 µL) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 1 h la mezcla se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna

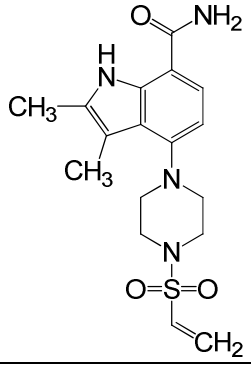
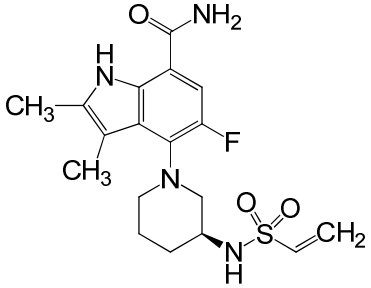
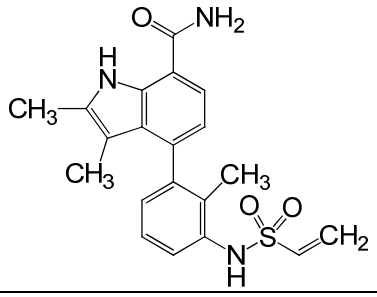
de gel de sílice (4 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 25-50%), para proporcionar (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido) piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido (20 mg, 44% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 391 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H) 7.81 (br. s., 1H) 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 1H) 7.12 (br. s., 1H), 6.84 (dd, *J*=16,4, 10,0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.14-5.99 (m, 2H) 4.00-3,84 (m, 1H) 3.21 (d, *J*=10.8 Hz, 2H) 2.74 (s, 4H) 2.55 (br. s., 1H) 2.33 (d, *J*=12.3 Hz, 6H) 1.88-1.58 (m, 4H).

Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 138 o procedimientos similares, usando el material de partida indicados, se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
139		Intermediario 15	*m/z* 377 $(M+H)^+$

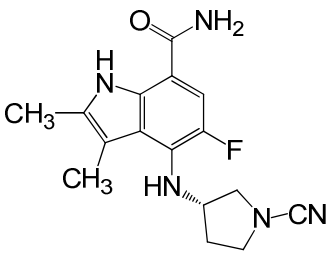
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
140		Intermediario 22	*m/z* 363 $(M+H)^+$
141		Intermediario 13	*m/z* 377 $(M+H)^+$
142		Intermediario 23	*m/z* 363 $(M+H)^+$
143		Intermediario 14	*m/z* 377 $(M+H)^+$
144		Intermediario 19	*m/z* 363 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
145		Intermediario 34	*m/z* 363 $(M+H)^+$
146		Intermediario 16	*m/z* 395 $(M+H)^+$
34*		Intermediario 41	*m/z* 384 $(M+H)^+$

*Preparación alternativa del Ejemplo 34

Ejemplo 147

(*S*)-4-((1-Cianopirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



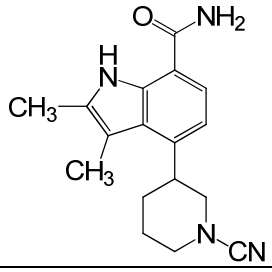
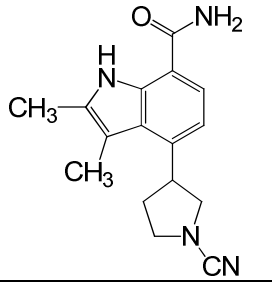
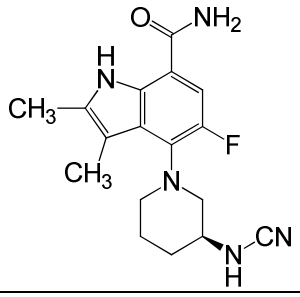
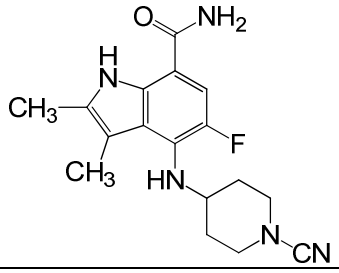
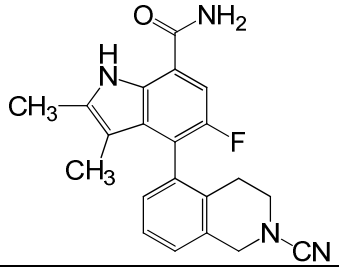
(147)

Una mezcla de (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(pirrolidin-3-

ilamino)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 21] (0.041 g, 0.127 mmol) y Cs_2CO_3 (0.166 g, 0.508 mmol) en DMF (1.5 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con bromuro de cianógeno 5 M en acetonitrilo (0.028 mL, 0.140 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min, luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con LiCl acuoso al 10%, luego con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-75%), para dar (*S*)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido amarillo (0.007 g, 17% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 316 $(M+H)^+$.

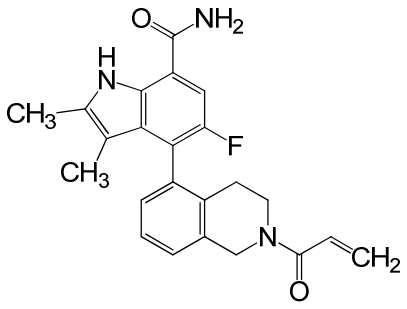
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de procedimientos descritos en el Ejemplo 147 o procedimientos similares, usando el material de partida indicado, se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
148		Intermediario 38	*m/z* 297 $(M+H)^+$
149		Intermediario 40	*m/z* 283 $(M+H)^+$
150		Intermediario 16	*m/z* 330 $(M+H)^+$
151		Intermediario 18	*m/z* 330 $(M+H)^+$
152		Intermediario 42	*m/z* 363 $(M+H)^+$

Ejemplos 153 y 154

4-(2-Acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómeros simples)



(153, 154)

Una muestra de (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 95] (42 mg) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (columna: IC (3×25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (55:45) a 150 mL/min; preparación de la muestra: 5.83 mg/mL en MeOH-DCM (4:1); inyección: 2 mL).

El primer pico que se eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 153] en forma de un sólido amarillo pálido (18 mg). Espectro de masa *m/z* 392 $(M+H)^+$. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H) 8.08 (br. s., 1H) 7.53 (d, J=10.7 Hz, 1H) 7.48 (br. s., 1H) 7.33-7.28 (m, 2H) 7.15-7.10 (m, 1H), 6.93 (dd, J=16,7, 10,5 Hz, 0.4H), 6.80 (dd, J=16.6, 10,5 Hz, 0.6H), 6.14 (d, J=16,6 Hz, 1H) 5.73 (d, J=10.7 Hz, 0.4H) 5.67 (dd, J=10.5, 1.9 Hz,

0.6H) 4.87 (s, 1H) 4.77 (d, J=3.8 Hz, 1H) 3.78-3,62 (m, 1H) 3.60-3,52 (m, 1H) 2.44-2.31 (m, 2H) 2.31-2.24 (m, 3H), y 1,43-1.38 (m, 3H).

El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 154] (18 mg). Espectro de masa *m/z* 392 $(M+H)^+$. RMN: igual que el Ejemplo 153.

Las estereoquímicas absolutas de los Ejemplos 153 y 154 no fueron asignadas.

Preparación alternativa de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómero individual) [Ejemplo 153]:

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 78, un enantiómero simple de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 105] (20 mg, 0.059 mmol) se convirtió en un enantiómero simple de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en 91% de rendimiento.

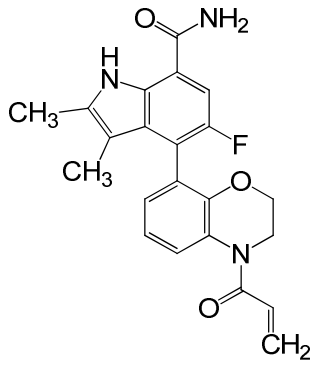
Preparación alternativa de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómero individual) [Ejemplo 154]:

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 78, un enantiómero simple de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-

(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 106] (2.85 g, 8.45 mmol) se convirtió en un enantiómero simple de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en 78% de rendimiento.

Ejemplos 155 y 156

4-(4-Acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómeros simples)



(155, 156)

Una muestra de (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 102] (25 mg) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (columna: CHIRALPAK® IC, 3 x 25 cm, 5 µm; fase móvil: CO_2-MeOH 55:45 a 150 mL/min, 35 °C; preparación de la muestra: disuelto en 1:1 MeOH-DCM; inyección 1.0 mL).

El primer pico que se eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

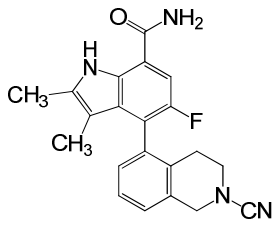
carboxamida [Ejemplo 155] en forma de un sólido blanquecino (10.4 mg). Espectro de masa *m/z* 394 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H) 8.04 (br. s., 1H) 7.60-7.38 (m, 3H) 7.08-6.95 (m, 2H), 6.82 (dd, J=16,8, 10,4 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=16.8, 2.1 Hz, 1H) 5.91-5.80 (m, 1H) 4.17 (t, J=4.6 Hz, 2H) 4.08-3,95 (m, 1H) 3.83 (dt, J=13,6, 4.9 Hz, 1H) 2.29 (s, 3H) 1.57 (s, 3H).

El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 156] (11 mg). Espectro de masa *m/z* 394 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H) 8.04 (br. s., 1H) 7.57-7.35 (m, 3H) 7.05-6.95 (m, 2H), 6.82 (dd, *J*=16,7, 10.3 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J*=16.9, 2.0 Hz, 1H) 5.90-5.80 (m, 1H) 4.17 (t, *J*=4,6 Hz, 2H) 4.01 (dt, *J*=13,7, 4.4 Hz, 1H) 3.83 (dt, *J*=13,5, 4.9 Hz, 1H) 2.29 (s, 3H) 1.57 (s, 3H).

Las estereoquímicas absolutas de Ejemplos 155 y 156 no fueron asignadas.

Ejemplos 157 y 158

4-(2-Ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómeros simples)



(157, 158)

Una muestra de (*RS*)-4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 152] (25 mg) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (columna: AD-H (3×25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (65:35) a 150 mL/min; 100 bar, 40 °C; preparación de la muestra: 4.39 mg/mL en MeOH; inyección: 1 mL).

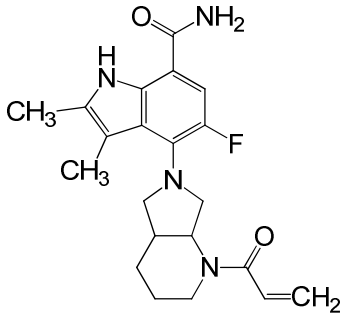
El primer pico que se eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 157] en forma de un sólido blanquecino (11 mg). Espectro de masa *m/z* 363 $(M+H)^+$. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H) 8.08 (br. s., 1H) 7.54 (d, J=10.7 Hz, 1H) 7.49 (br. s., 1H) 7.34-7.29 (m, 1H) 7.23 (d, J=7.0 Hz, 1H) 7.15 (d, J=7.3 Hz, 1H) 4.52 (s, 2H) 3.38 (t, J=6.3 Hz, 2H) 2.39 (t, J=5.9 Hz, 2H) 2.29 (s, 3H), y 1,43 (s, 3H).

El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 158] (18 mg). Espectro de masa *m/z* 363 $(M+H)^+$. RMN: igual que el Ejemplo 157.

Las estereoquímicas absolutas de Ejemplos 157 y 158 no fueron asignadas.

Ejemplos 159 y 160

cis-4-(1-Acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómeros simples)



(159, 160)

Ejemplo 159A: (*RS*)-*cis*-4-(1-Acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 78, 5-fluoro-4-(hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 29] se convirtió en (*RS*)-*cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un sólido amarillo en 57% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 385 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOH-d_4) complejo debido a una mezcla de rotámeros. A 60 °C: δ 7.36 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 6.80 (br. s., 1H), 6.18 (d, *J*=16.5 Hz, 1H) 5.75 (br. s., 1H) 2.43 (s, 3H) 2.36 (s, 3H). Complejo de protones de metileno y metino pero consistente con estructura esperada.

Ejemplos 159 y 160:

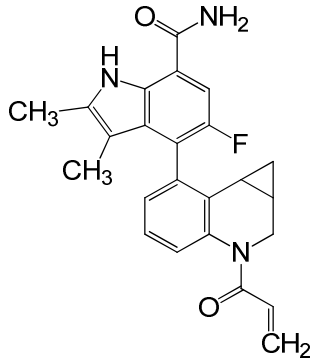
Una muestra de (*RS*)-*cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (columna: OJ (3×25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (85:15) a 170 mL/min; 100 bar, 40 °C; preparación de la muestra: 2.5 mg/mL en MeOH-DCM).

El primer pico que se eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de *cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 159] en forma de un sólido blanquecino (10.7 mg). El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de *cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 160] en forma de un sólido blanquecino (11.8 mg). Espectros de masa y espectros de RMN para ambos enantiómeros eran los mismos observados para la mezcla racémica.

Las estereoquímicas absolutas de Ejemplos 159 y 160 no fueron asignadas.

Ejemplos 161 a 164

cis-4-(3-Acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (diastereómeros simples)



(161, 162, 163, 164)

Ejemplo 161A: *cis*-4-(3-Acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (mezcla de cuatro diastereómeros)

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 78, (*RS*-*cis*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA [intermediario 48] se convirtió en *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, una mezcla de cuatro diastereómeros, en forma de una goma en 86% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 404 $(M+H)^+$.

Ejemplos 161 a 164:

Una muestra de *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, mezcla de cuatro diastereómeros (29 mg) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (columna: AS-H, 5 x 25 cm, 5 µm; fase móvil: CO_2-MeOH (72:28) a 280 mL/min, 100 bar; preparación de la muestra: 2.9 mg/mL en MeOH).

El primer pico eluyendo de la columna se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 10% de MeOH/EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%), para proporcionar un diastereómero de *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 161] (1.09 mg).

El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó un segundo diastereómero de *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 162] (5.46 mg).

El tercer pico que se eluyó de la columna proporcionó un tercer diastereómero de *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 163] (5.72 mg).

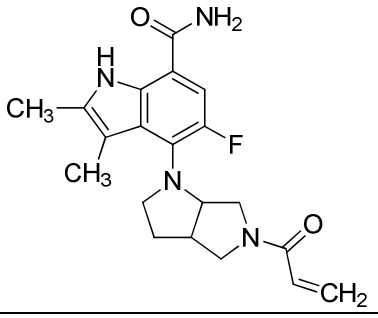
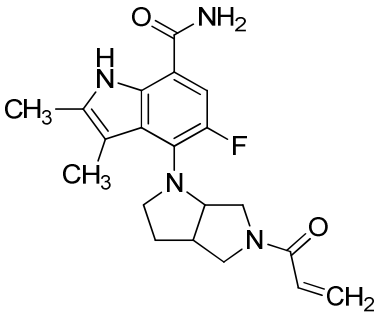
El cuarto pico que se eluyó de la columna proporcionó un cuarto diastereómero de *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-

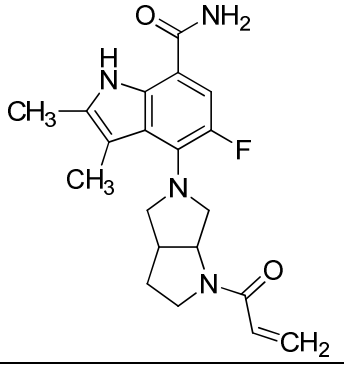
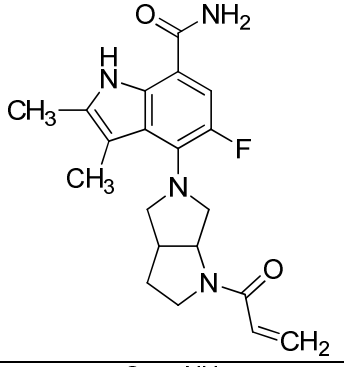
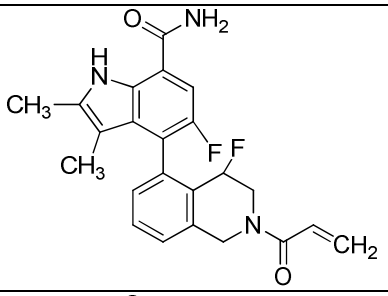
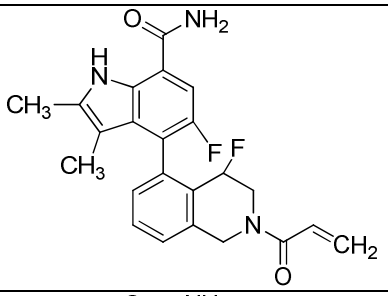
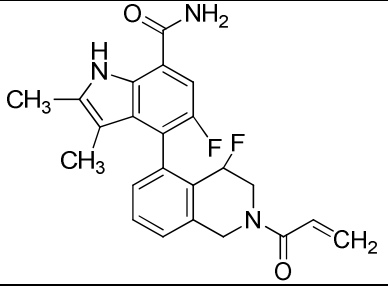
dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 164] (5.37 mg).

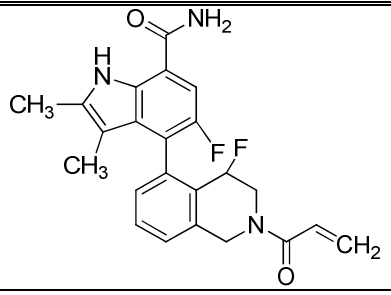
Las estereoquímicas absolutas de Ejemplos 161 a 164 no fueron asignadas. Los espectros de masa para todos los cuatro eran los mismos que los del Ejemplo 161A.

Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de procedimientos descritos para los Ejemplos 159 a 164 o procedimientos similares, usando el material de partida indicado, se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

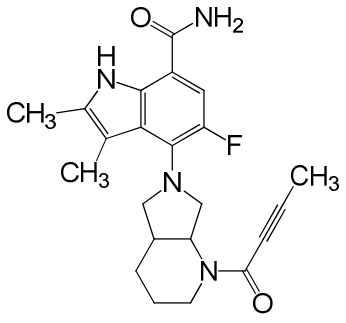
Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
165 (pico 1)		Intermediario 30	*m/z* 371 $(M+H)^+$
166 (pico 2)		Intermediario 30	*m/z* 371 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
167 (pico 1)		Intermediario 31	*m/z* 371 $(M+H)^+$
168 (pico 2)		Intermediario 31	*m/z* 371 $(M+H)^+$
169 (pico 1)		Intermediario 50	*m/z* 410 $(M+H)^+$
170 (pico 2)		Intermediario 50	*m/z* 410 $(M+H)^+$
171 (pico 3)		Intermediario 50	*m/z* 410 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
172 (pico 4)		Intermediario 50	*m/z* 410 $(M+H)^+$

Ejemplos 173 y 174

cis-4-(1-(But-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómeros simples)



(173, 174)

Ejemplo 173A: (*RS*)-*cis*-4-(1-(But-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 103 pero sustituyendo el ácido but-2-inoico por ácido propiólico, el 5-fluoro-4-(hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 29] se convirtió en (*RS*)-*cis*-4-(1-(but-2-

inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de una goma amarilla en 75% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 397 $(M+H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, MeOH-d_4) complejo debido a una mezcla de rotámeros.

Ejemplos 173 y 174:

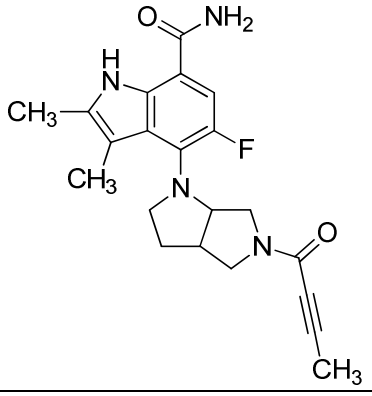
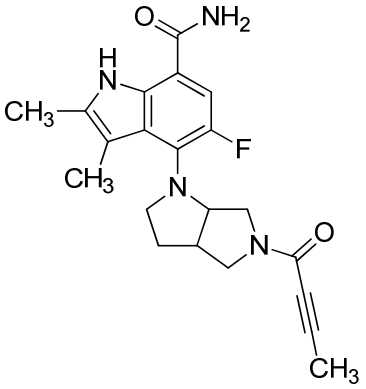
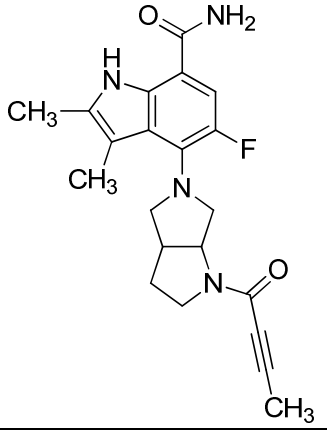
Una muestra de (*RS*)-*cis*-4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (32 mg) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (columna: OJ-H (3×25 cm, 5 µm); fase móvil: CO_2-MeOH (85:15) a 150 mL/min; 40 °C; preparación de la muestra: 3.2 mg/mL en MeOH).

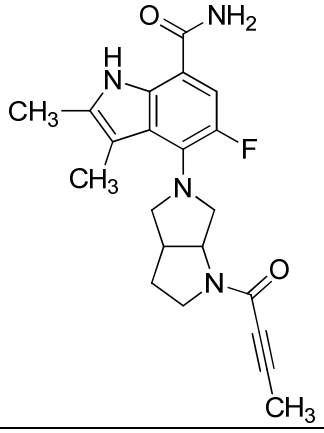
El primer pico que se eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de *cis*-4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 173] en forma de un sólido blanco (9.2 mg). El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de *cis*-4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 174] en forma de un sólido blanquecino (9.8 mg). Espectros de masa y espectros de RMN para ambos enantiómeros eran los mismos observados para la mezcla racémica.

Las estereoquímicas absolutas de Ejemplos 173 y 174 no fueron asignadas.

Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de procedimientos descritos para los Ejemplos 173 y 174 o procedimientos similares, usando el material de partida indicado, se muestran en la Tabla 8.

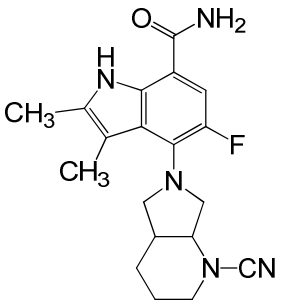
Tabla 8

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
175 (pico 1)		Intermediario 30	*m/z* 383 $(M+H)^+$
176 (pico 2)		Intermediario 30	*m/z* 383 $(M+H)^+$
177 (pico 1)		Intermediario 31	*m/z* 383 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Material de partida	Espectro de masa
178 (pico 2)		Intermediario 31	*m/z* 383 $(M+H)^+$

Ejemplos 179 y 180

cis-4-(1-Cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (enantiómeros simples)



(179, 180)

Ejemplo 179A: (*RS*)-*cis*-4-(1-Cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida

De acuerdo con los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 147, (*RS*-*cis*)-5-fluoro-4-(hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 29] se convirtió en (*RS*)-*cis*-4-(1-

cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de una goma marrón en 34% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 356 $(M+H)^+$.

Ejemplos 179 y 180:

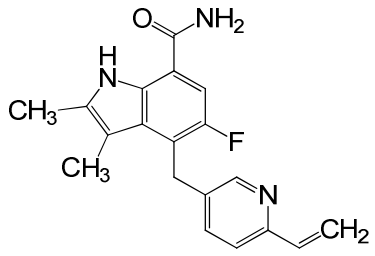
Una muestra de (*RS*)-*cis*-4-(1-cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (12 mg) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (columna: CHIRALPAK® AS-H 5 x 25 cm, 5 µm; fase móvil CO_2-MeOH 75:25 a 280 mL/min, 30 °C; preparación de la muestra: disuelto en MeOH; inyección: 1 mL).

El primer pico que se eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de *cis*-4-(1-cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 179] en forma de un sólido blanco (4.2 mg). Espectro de masa *m/z* 356 $(M+H)^+$. El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de *cis*-4-(1-cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida [Ejemplo 180] en forma de un sólido blanco (4.5 mg). Espectro de masa *m/z* 356 $(M+H)^+$.

Las estereoquímicas absolutas de Ejemplos 179 y 180 no fueron asignadas.

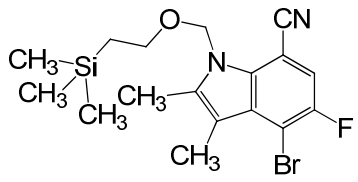
Ejemplo 181

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



(181)

Ejemplo 181A: 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo

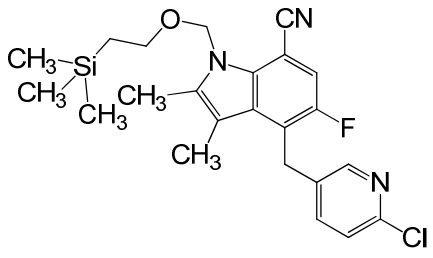


(181A)

Una solución de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo [intermediario 12] (1.50 g, 5.62 mmol) en THF (15 mL) a -78 °C se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio 1.0 m en THF (6,74 mL, 6.74 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. (2-(Clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.983 g, 5.90 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (45 mL), se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 45 mL) y HCl acuoso 1.0 m (45 mL), se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%), para proporcionar 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi) metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (1.92 g, 82% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 5.77 (s, 2H) 3.68-3.60 (m, 2H) 2.52 (d, *J*=0.5 Hz, 3H) 2.43 (s, 3H) 0.95 (dd, *J*=8.7, 7.7 Hz, 2H), -0,01 (s, 9H).

Ejemplo 181B: 4-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo

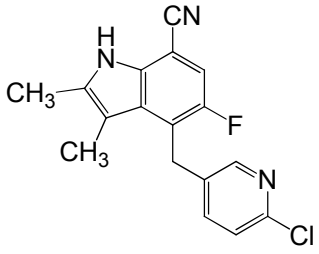


(181B)

Una suspensión de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo (238 mg, 0.599 mmol) en THF (5.0 mL) se trató con cloruro de (2-cloro-5-piridil)metilzinc 0.5 m en THF (1,32 mL, 0.659 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (25.6 mg, 0.022 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó dos veces con NaHCO3 acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-60%), para proporcionar 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de una goma incolora (201 mg, 72% de rendimiento). Espectro

de masa *m/z* 444, 446 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, *J*=2.1 Hz, 1H) 7.31-7.25 (m, 2H) 7.23-7.18 (m, 1H) 5.78 (s, 2H) 4.44 (s, 2H) 3.73-3,59 (m, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.26 (d, *J*=0.4 Hz, 3H) 0.97 (dd, *J*=8.6, 7.6 Hz, 2H), -0,01 (s, 9H).

Ejemplo 181C: 4-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo

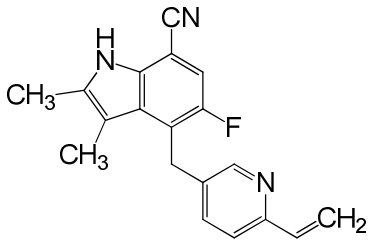


(181C)

Una solución de 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo (200 mg, 0.450 mmol) en THF (2.0 mL) se trató con una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1.0 m en THF (4.50 mL, 4.50 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%), para proporcionar 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (90 mg, 61% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 314, 316 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (br. s., 1H) 8.25 (d, *J*=2.3 Hz, 1H) 7.33 (ddd, *J*=8.2, 2.5, 0.6 Hz, 1H) 7.25-7.16 (m, 2H) 4.43 (s, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.26 (d, *J*=0.4

Hz, 3H).

Ejemplo 181D: 5-Fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo



(181D)

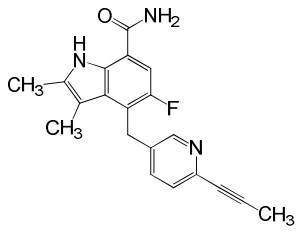
Una mezcla de 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (28 mg, 0.089 mmol), tri-*n*-butil(vinil)estannano (85 mg, 0.268 mmol), LiCl (11.4 mg, 0.268 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10.3 mg, 8.92 µmol) en DMF (1.0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%) para proporcionar 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (22 mg, 77% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 306 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H) 8.38 (br. s., 1H) 7.32 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1H) 7.25-7.22 (m, 1H) 7.20 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*=17,5, 10,9 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J*=17,5, 1.2 Hz, 1H) 5.44 (dd, *J*=10.8, 1.3 Hz, 1H) 4.45 (s, 2H) 2.40 (s, 3H) 2.26 (d, *J*=0.2 Hz, 3H).

Ejemplo 181:

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo (22 mg, 0.072 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató con clorotrimetilsilano (921 µL, 7.20 mmol), luego con agua (65 µl, 3.60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sobrenadante se removió y el residuo se disolvió en DMF y se purificó por HPLC preparativa, eluyendo con MeOH-agua que contenía 0,1% de TFA (gradiente de 20-100%). Las fracciones de efluente apropiadas se liofilizaron de 1:1 agua-acetonitrilo (10 mL) para proporcionar 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA, en forma de un polvo blanquecino (15.8 mg, 48% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.43 (d, *J*=1.3 Hz, 1H) 8.25-8,16 (m, 1H) 8.14-8,07 (m, 1H) 7.43 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J*=17,6, 11,2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=11.2 Hz, 1H) 4.67 (s, 2H) 2.38 (s, 3H) 2.26 (s, 3H).

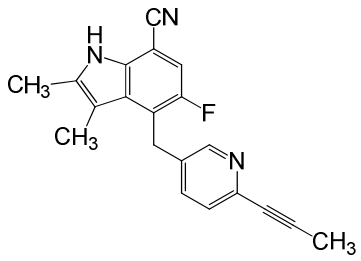
Ejemplo 182

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



(182)

Ejemplo 182A: 5-Fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo



(182A)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 181D pero sustituyendo tri-*n*-butil(prop-1-in-1-il)estannano por tri-*n*-butil(vinil)estannano, el 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo [Ejemplo 181C] se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en 44% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 318 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46-8,37 (m, 2H) 7.25 (d, *J*=1.3 Hz, 2H) 7.20 (d, *J*=9.4 Hz, 1H) 4.44 (d, *J*=1.6 Hz, 2H) 2.40 (s, 3H) 2.24 (d, *J*=0.4 Hz, 3H) 2.07 (s, 3H).

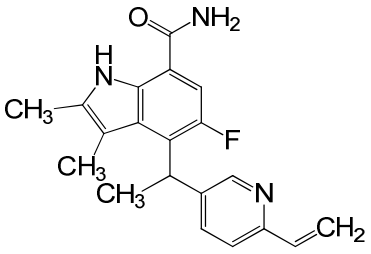
Ejemplo 182:

De acuerdo con el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 181D en el Ejemplo 181, el 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA, en 48% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 336 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.41 (d, *J*=1.6 Hz, 1H)

8.00 (dd, *J*=8.3, 2.1 Hz, 1H) 7.76 (d, *J*=8.3 Hz, 1H) 7.43 (d, *J*=11.0 Hz, 1H) 4.64 (s, 2H) 2.39 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.19 (s, 3H).

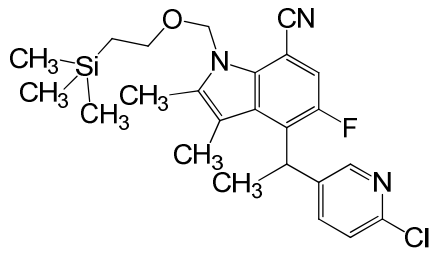
Ejemplos 183 y 184

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA (enantiómeros simples)



(183, 184)

Ejemplo 183A: (*RS*)-4-(1-(6-Cloropiridin-3-il)etil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carbonitrilo

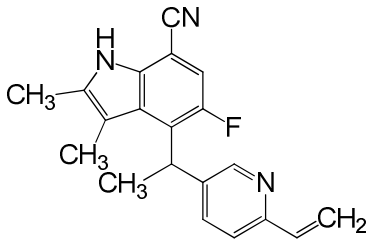


(183A)

Una solución de 4-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carbonitrilo [Ejemplo 181B] (91 mg, 0.205 mmol) en THF (5.0 mL) a -78 °C se trató con bis(trimetilsilil)amida de potasio 1.0 m en THF (0.615 mL, 0.615 mmol), luego con yodometano (0.038 mL, 0.615 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con

EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%), para proporcionar (*RS*)-4-(1-(6-cloropiridin-3-il)etil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de una goma incolora (90 mg, 91% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 458, 460 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J*=2.2 Hz, 1H) 7.53 (ddd, *J*=8.3, 1.7, 0.9 Hz, 1H) 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1H) 7.14 (d, *J*=11.1 Hz, 1H) 5.79 (s, 2H) 5.15 (q, *J*=6.9 Hz, 1H) 3.75-3,62 (m, 2H) 2.46 (s, 3H) 2.45 (s, 3H) 1.82 (dd, *J*=7.2, 1.5 Hz, 3H) 0.97 (dd, *J*=8.7, 7.8 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

Ejemplo 183B: (*RS*)-5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo



(183B)

De acuerdo con los procedimientos usados para convertir el Ejemplo 181B en el Ejemplo 181D, el (*RS*)-4-(1-(6-cloropiridin-3-il)etil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo se convirtió en (*RS*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en 65% de rendimiento (dos etapas). Espectro de masa *m/z* 320 $(M+H)^+$.

Ejemplos 183 y 184:

Una muestra de (*RS*)-4-(1-(6-cloropiridin-3-il)etil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo (45 mg) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral (columna: AD-H, 3 x 25 cm, 5 µm; fase móvil: CO_2-MeOH (70:30) a 150 mL/min; 35 °C, 100 bar; preparación de la muestra: 4.5 mg/mL; inyección: 2.0 mL).

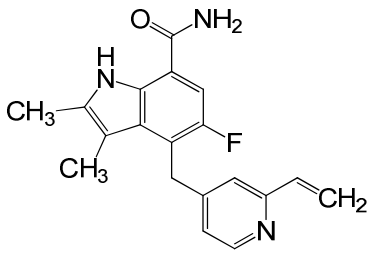
La concentración del primer pico que se eluyó de la columna proporcionó un residuo (14 mg) que se convirtió en un enantiómero de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA, en forma de un polvo blanco [Ejemplo 183] (11.6 mg) según el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 181D en el Ejemplo 181. Espectro de masa *m/z* 338 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.58 (s, 1H) 8.41 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1H) 8.17 (d, *J*=8.6 Hz, 1H) 7.31 (d, *J*=12.7 Hz, 1H) 7.00 (dd, *J*=17,6, 11,2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 6.06 (d, *J*=11.2 Hz, 1H) 5.37 (q, *J*=6.8 Hz, 1H) 2.48 (s, 3H) 2.45 (s, 3H) 1.92 (dd, *J*=7.2, 1.0 Hz, 3H).

La concentración del segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó un residuo (14 mg) que asimismo se convirtió en el otro enantiómero de 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA, en forma de un polvo blanco [Ejemplo 184] (10.6 mg) según el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 181D

en el Ejemplo 181. Espectro de masa y RMN: igual a los del Ejemplo 183.

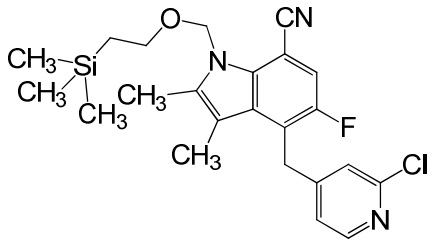
Ejemplo 185

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



(185)

Ejemplo 185A: 4-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo

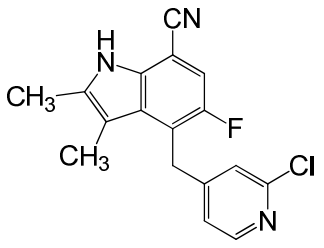


(185A)

Clorotrimetilsilano (2.7 µL, 0.021 mmol) y 1,2-dibromoetano (3.2 µL, 0.043 mmol) se añadieron a una suspensión de zinc (84 mg, 1.28 mmol) en THF (1.5 mL) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se trató gota a gota con una solución de 2-cloro-4-(clorometil)piridina (139 mg, 0.856 mmol) en THF (0.5 mL) y se agitó durante 20 min. Una solución de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-

carbonitrilo [Ejemplo 181A] (170 mg, 0.428 mmol) y cloruro de 1,1′-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (II) (27.9 mg, 0.043 mmol) se añadió y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un taco de CELITE®. El filtrado se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua y se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-50%), para proporcionar 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido vítreo amarillo (168.5 mg, 75% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 444, 446 $(M+H)^+$.

Ejemplo 185B: 4-((2-Cloropiridin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo

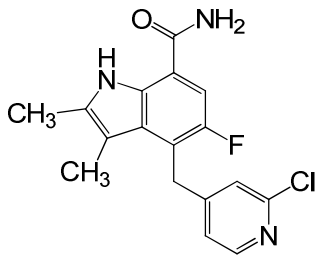


(185B)

Una mezcla de 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo (130 mg, 0.293 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio (1 M en THF) (2.93 mL, 2.93 mmol) en THF (1 mL)

se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con NaHCO3 acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-100%) para proporcionar 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido amarillo (38 mg, 29% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 314, 316 $(M+H)^+$.

Ejemplo 185C: 4-((2-Cloropiridin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA



(185C)

Una mezcla de 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carbonitrilo (45 mg, 0.143 mmol), clorotrimetilsilano (2.5 mL, 19. 6 mmol) y agua (1 mL, 55.5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa superior se removió por decantación y la capa acuosa inferior se concentró. El residuo se purificó usando HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA, en forma de un sólido blanco (18.7 mg, 29% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 332, 334

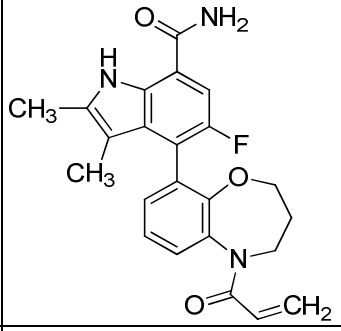
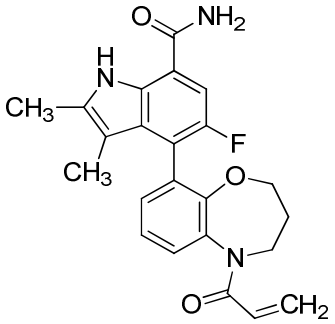
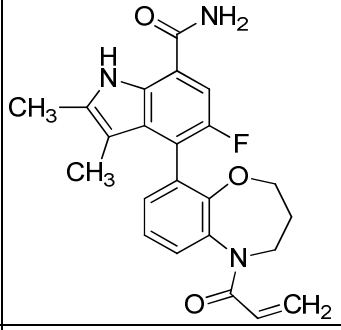
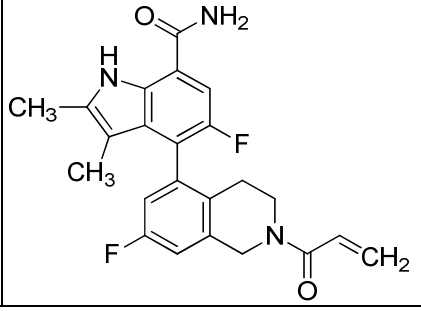
$(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.21 (d, *J*=5.1 Hz, 1H) 7.41 (d, *J*=11.0 Hz, 1H) 7.17-7.07 (m, 2H) 4.51 (s, 2H) 2.37 (s, 3H) 2.19 (s, 3H).

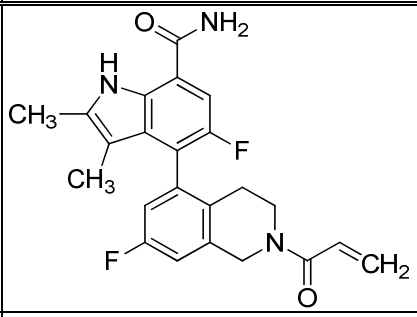
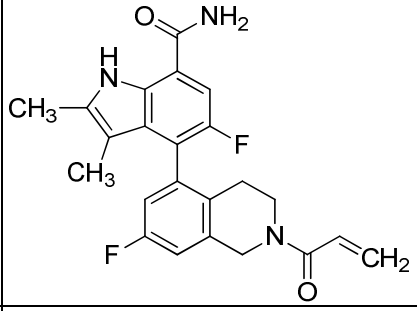
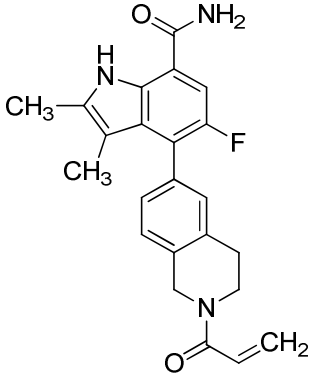
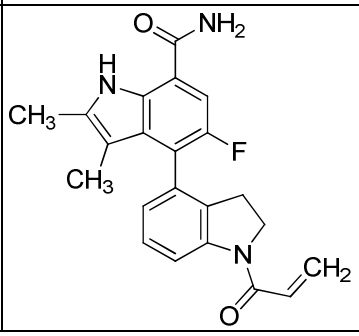
Ejemplo 185:

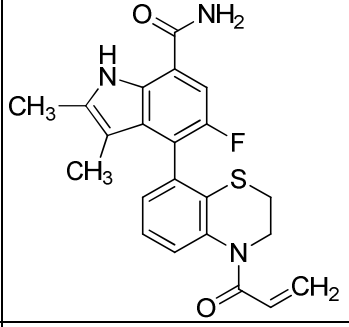
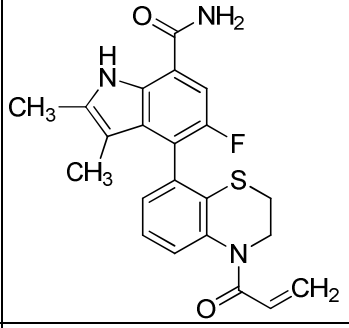
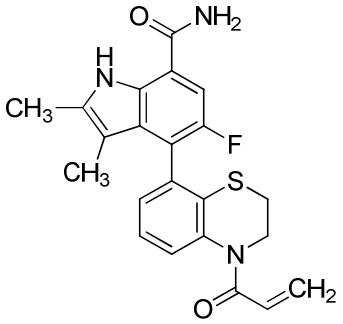
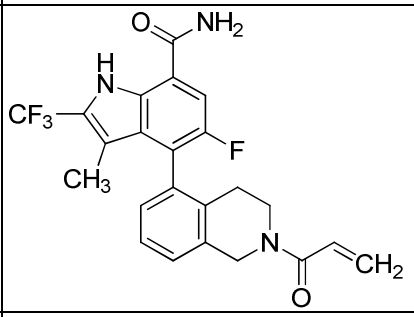
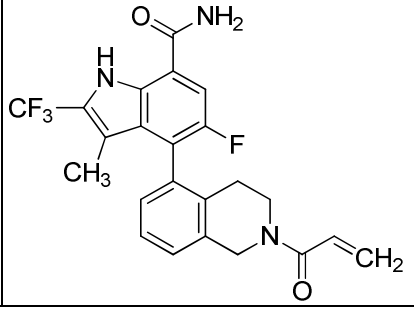
De acuerdo con el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 181C en el Ejemplo 181D, 4-((2-cloropiridin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, sal de TFA, se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida en 74% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.31 (d, *J*=5.3 Hz, 1H) 7.41 (d, *J*=10.9 Hz, 1H) 7.27 (s, 1H), 6.98 (dd, *J*=5.3, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=17,6, 11,0 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J*=17,6, 1.1 Hz, 1H) 5.45 (dd, *J*=11.0, 1.0 Hz, 1H) 4.51 (s, 2H) 2.36 (s, 3H) 2.19 (d, *J*=0.2 Hz, 3H).

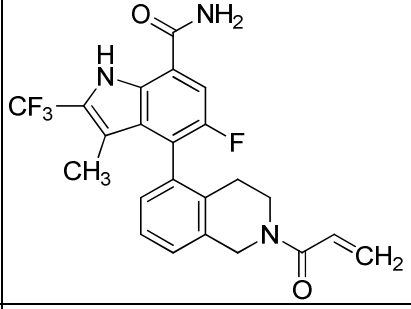
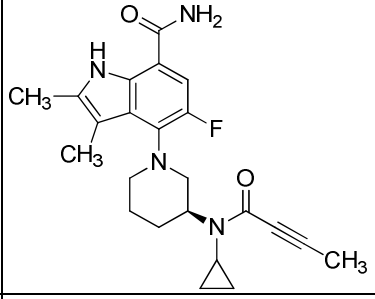
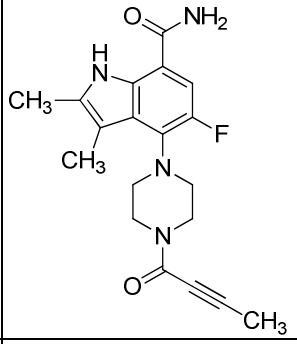
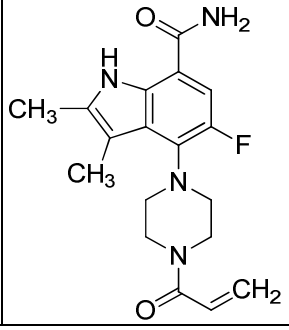
Los ejemplos adicionales que se prepararon por medio de procedimientos descritos con anterioridad, usando los materiales de partida y procedimientos indicados, se muestran en la Tabla 9.

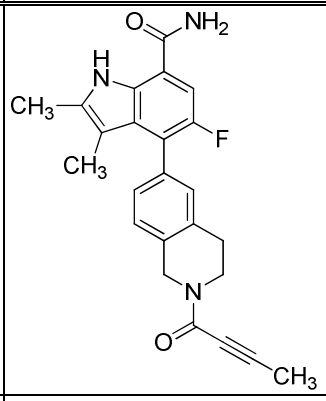
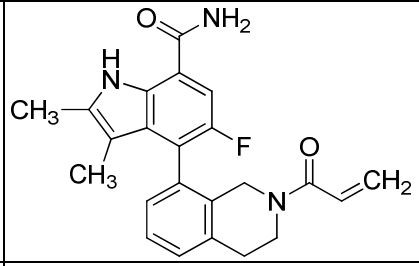
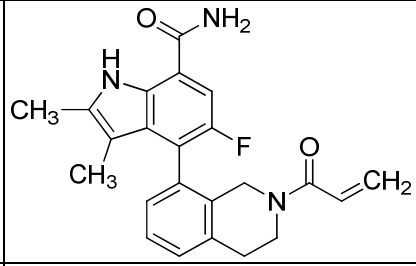
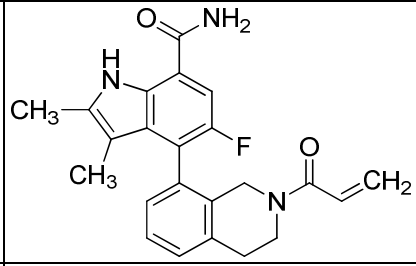
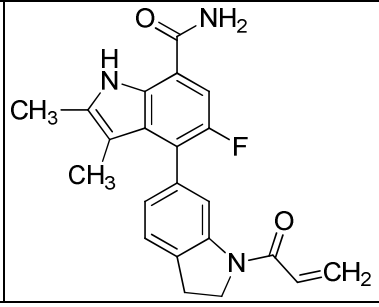
Tabla 9

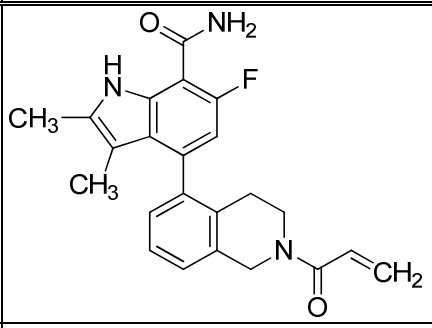
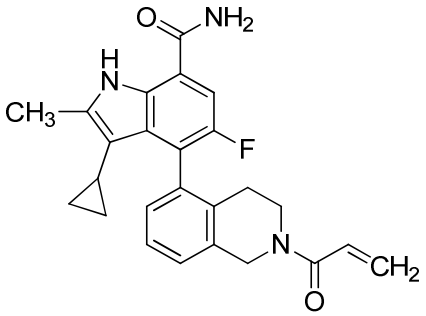
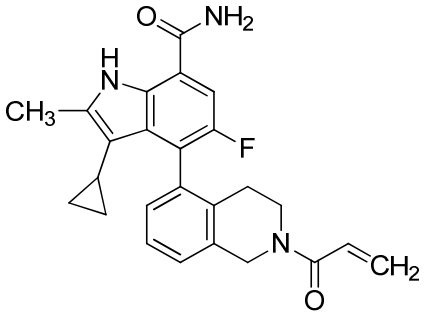
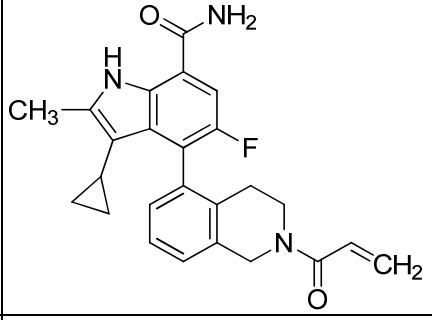
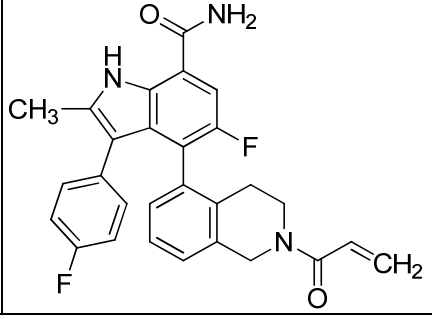
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masa
186 (racémico)		Intermediario 84	(a)	*m/z* 408 $(M+H)^+$
187 enantiómero simple (pico 1)		Ejemplo 186	(b)	*m/z* 408 $(M+H)^+$
188 enantiómero simple (pico 2)		Ejemplo 186	(b)	*m/z* 408 $(M+H)^+$
189 (racémico)		Intermediario 85	(a)	*m/z* 410 $(M+H)^+$

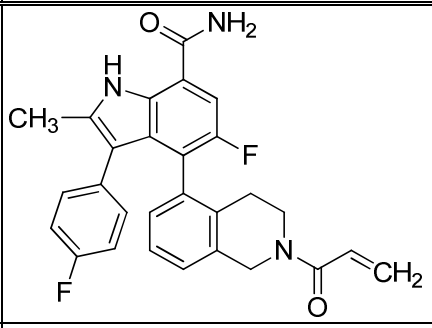
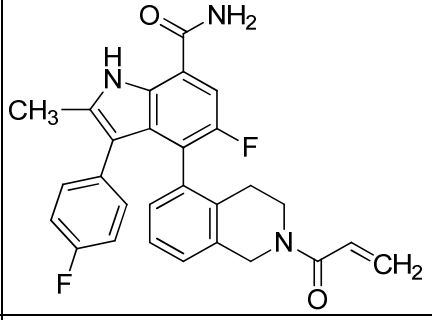
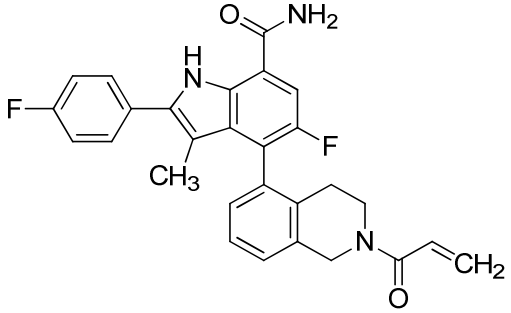
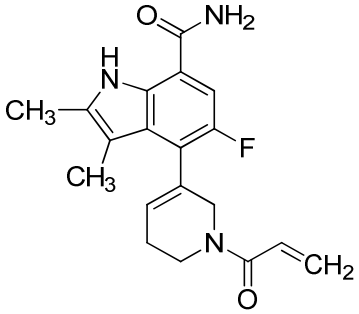
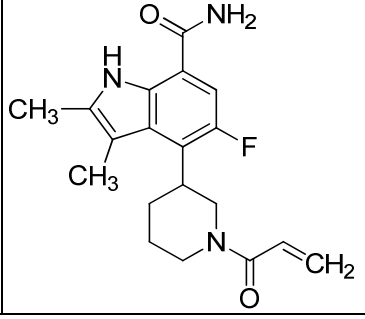
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masa
190 enantiómero simple (pico 1)		Ejemplo 189	(b)	*m/z* 410 $(M+H)^+$
191 enantiómero simple (pico 2)		Ejemplo 189	(b)	*m/z* 410 $(M+H)^+$
192		Intermediario 86	(a)	*m/z* 392 $(M+H)^+$
193 racémico		Intermediario 87	(a)	*m/z* 378 $(M+H)^+$

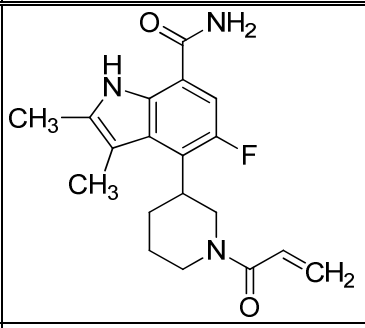
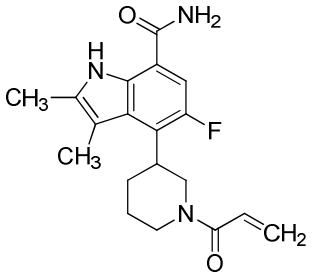
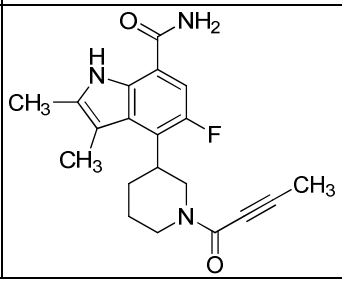
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masa
194 racémico		Intermediario 88	(a)	*m/z* 410 $(M+H)^+$
195 enantiómero simple (pico 1)		Ejemplo 194	(b)	*m/z* 410 $(M+H)^+$
196 enantiómero simple (pico 2)		Ejemplo 194	(b)	*m/z* 410 $(M+H)^+$
197 racémico		Intermediario 92	(a)	*m/z* 446 $(M+H)^+$
198 enantiómero simple (pico 1)		Ejemplo 197	(b)	*m/z* 446 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedi-mientos	Espectro de masa
199 enantiómero simple (pico 2)		Ejemplo 197	(b)	*m/z* 446 $(M+H)^+$
200		Intermediario 89	(c)	*m/z* 411 $(M+H)^+$
201		Intermediario 90	(c)	*m/z* 357 $(M+H)^+$
202		Intermediario 90	(a)	*m/z* 345 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedi-mientos	Espectro de masa
203		Intermediario 86	(c)	*m/z* 404 $(M+H)^+$
204 racémico		Intermediario 93	(a)	*m/z* 392 $(M+H)^+$
205 enantiómero simple (pico 1)		Ejemplo 204	(b)	*m/z* 392 $(M+H)^+$
206 enantiómero simple (pico 2)		Ejemplo 204	(b)	*m/z* 392 $(M+H)^+$
207		Intermediario 94	(a)	*m/z* 378 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masa
208		Intermediario 96	(a)	*m/z* 392 $(M+H)^+$
209 racémico		Intermediario 98	(a)	*m/z* 418 $(M+H)^+$
210 enantiómero simple (pico 1)		Ejemplo 209	(b)	*m/z* 418 $(M+H)^+$
211 enantiómero simple (pico 2)		Ejemplo 209	(b)	*m/z* 418 $(M+H)^+$
212 racémico		Intermediario 100	(a)	*m/z* 472 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masa
213 enantiómero simple (pico 1)		Ejemplo 212	(b)	*m/z* 472 $(M+H)^+$
214 enantiómero simple (pico 2)		Ejemplo 212	(b)	*m/z* 472 $(M+H)^+$
215 racémico		Intermediario 102	(a)	*m/z* 472 $(M+H)^+$
216		Intermediario 103	(a)	*m/z* 342 $(M+H)^+$
217 racémico		Intermediario 104	(a)	*m/z* 344 $(M+H)^+$

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masa
218 enantiómero simple (pico 1)		Ejemplo 217	(b)	*m/z* 344 $(M+H)^+$
219 enantiómero simple (pico 2)		Ejemplo 217	(b)	*m/z* 344 $(M+H)^+$
220 racémico		Intermediario 104	(c)	*m/z* 356 $(M+H)^+$

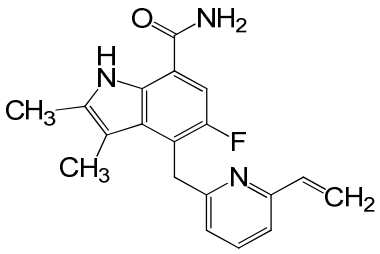
(a) Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 78 o procedimientos similares.

(b) Preparado por cromatografía líquida supercrítica del compuesto racémico. La configuración absoluta no fue asignada.

(c) Preparado de acuerdo con el procedimiento usado para preparar el Ejemplo 103 o procedimientos similares.

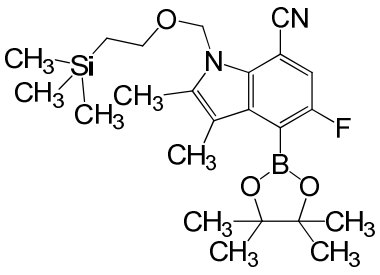
Ejemplo 221

5-Fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



(221)

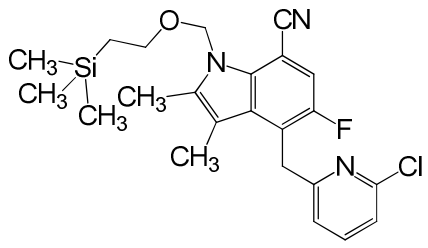
Ejemplo 221A: 5-Fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo



(221A)

De acuerdo con el procedimiento usado para preparar el intermediario 9, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo [Ejemplo 181A] se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido blanco en 45% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 445 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H) 5.76 (s, 2H) 3.58 (dd, *J*=8.6, 7.6 Hz, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 1.45 (s, 12H) 0.95-0.88 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

Ejemplo 221B: 4-((6-Cloropiridin-2-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo

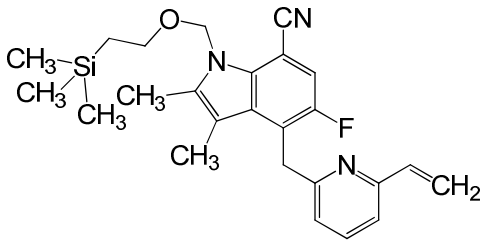


(221B)

Una mezcla de 2-(bromometil)-6-cloropiridina clorhidrato (19.1 mg, 0.079 mmol), 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo (35 mg, 0.079 mmol), dicloruro de 1,1′-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (2.6 mg, 3.94 µmol) y K_3PO_4 (67 mg, 0.315 mmol) en THF (300 µL) y agua (150 µL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (2 mL), se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 0-30%) para proporcionar 4-((6-cloropiridin-2-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de una goma incolora (29 mg, 79% de rendimiento). Espectro de masa *m/z* 444, 446 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.29-7.24 (m, 1H) 7.16 (dd, *J*=7.9, 0.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=7.6 Hz, 1H) 5.76 (s,

2H) 4.62 (d, *J*=1.3 Hz, 2H) 3.69-3,62 (m, 2H) 2.38 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 1.00-0.91 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

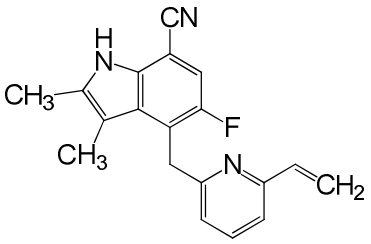
Ejemplo 221C: 5-Fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo



(221C)

De acuerdo con el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 181C en el Ejemplo 181D, 4-((6-cloropiridin-2-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de una goma incolora en 74% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 436 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (t, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.31-7.24 (m, 1H) 7.17 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*=17,5, 10,8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J*=17,5, 1.5 Hz, 1H) 5.78 (s, 2H) 5.47 (dd, *J*=10.8, 1.3 Hz, 1H) 4.65 (d, *J*=1.7 Hz, 2H) 3.71-3.61 (m, 2H) 2.40 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 1.03-0.92 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

Ejemplo 221D: 5-Fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo



(221D)

De acuerdo con el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 181B en el Ejemplo 181C, el 5-fluoro-2,3-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo en forma de un sólido blanco en 49% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 306 $(M+H)^+$.

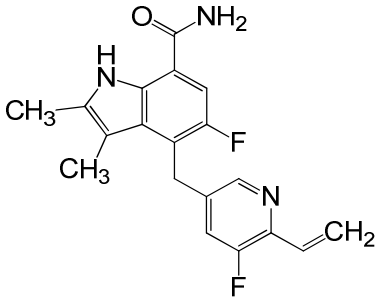
Ejemplo 221:

De acuerdo con el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 181D en el Ejemplo 181, 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carbonitrilo se convirtió en 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un polvo blanco en 30% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 324 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (br. s., 1H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.17 (d, *J*=7.7 Hz, 1H) 7.10 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J*=17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J*=17.5, 1.3 Hz, 1H) 5.49 (dd, *J*=10.8, 1.3 Hz, 1H) 4.67 (d, *J*=1.6 Hz, 2H) 2.37

(s, 3H) 2.30 (s, 3H).

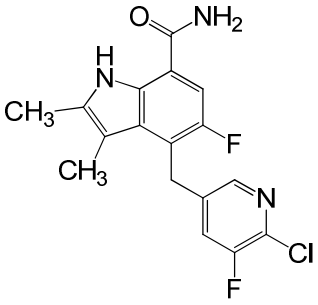
Ejemplo 222

5-Fluoro-4-((5-fluoro-6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(222)

Ejemplo 222A: 4-((6-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida



(222A)

De acuerdo con el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 221A en el Ejemplo 221B, la 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida [intermediario 83] y la 5-(bromometil)-2-cloro-3-fluoropiridina [preparada de acuerdo con el procedimiento de la patente U. S. No. 8,188,292, Ejemplo VII etapa 1] se convirtieron en 4-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de una

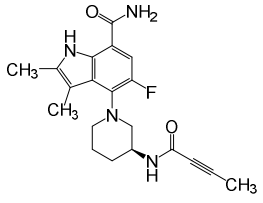
goma incolora en 60% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 350, 352 $(M+H)^+$.

Ejemplo 222:

De acuerdo con el procedimiento usado para convertir el Ejemplo 181C en el Ejemplo 181D, la 4-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida se convirtió en 5-fluoro-4-((5-fluoro-6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida en forma de un polvo blanco en 22% de rendimiento. Espectro de masa *m/z* 342 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H) 7.43 (d, *J*=11.0 Hz, 1H) 7.20 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J*=17.5, 11.2, 1.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J*=17.5, 1.7 Hz, 1H) 5.57 (dd, *J*=11.2, 1.5 Hz, 1H) 4.54 (s, 2H) 2.39 (s, 3H) 2.26 (s, 3H).

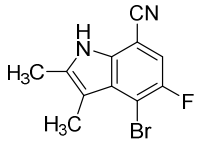
Ejemplo 223

(S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida



(223)

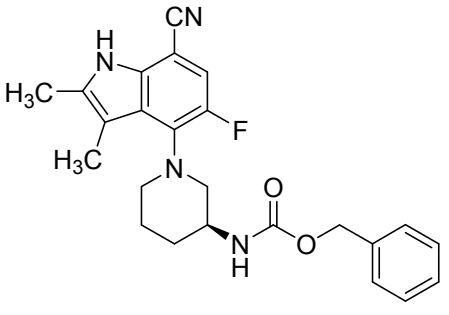
Intermediario 223A: 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo



(223A)

A una solución homogénea de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (3.43 g, 12.0 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) a temperatura ambiente se añadió tricloruro de fosforilo (2.24 mL, 24.1 mmol) gota a gota por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 3.5 días. La mezcla de reacción heterogénea se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y el sólido resultante se recolectó por filtración al vacío, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo (2.56 g, 9.58 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.31 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de AcCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de AcCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 268.2.

Intermediario 223B: (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il) piperidin-3-il)carbamato de (S)-bencilo

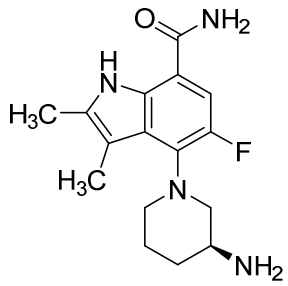


(223B)

Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-

carbonitrilo (2.37 g, 8.86 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (2.49 g, 10.6 mmol) y piperidin-3-ilcarbamato de (S)-bencilo (2.49 g, 10.6 mmol) en dioxano (50 mL) se desgasificó con vacío y nitrógeno (3x). BINAP (0.276 g, 0.443 mmol) se añadió seguido por $Pd_2(dba)_3$ (0.405 g, 0.443 mmol) y la mezcla se desgasificó (3x). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 103 °C y se agitó durante ~36 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recolectó y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo en hexano para dar (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-bencilo (1.08 g, 2.57 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.40 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 421.5.

Intermediario 223C: (S)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida



(223C)

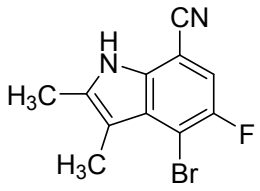
Una mezcla de (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-bencilo (1.00 g, 2.38 mmol) y ácido sulfúrico acuoso al 90% (14.1 ml, 238 mmol) se sumergió en un baño de aceite a 60 °C y se agitó durante 60 min. A la mezcla de reacción, enfriada hasta 0 °C, se añadió hidróxido de sodio (10M) (47.6 ml, 476 mmol) gota a gota con agitación. Algunas gotas adicionales de la solución de hidróxido de sodio se añadió hasta que el pH fuera de ~7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, resultando en una suspensión. La mezcla se filtró a presión reducida y el sólido se lavó bien con agua. El secado a presión reducida proporcionó (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (0.724 g, 2.37 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 0.767 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de AcCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de AcCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 305.2.

Ejemplo 223:

Una mezcla de (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (0.171 g, 0.562 mmol), ácido but-2-inoico (0.094 g, 1.124 mmol), HATU (0,470 g, 1.24 mmol) y base de Hunig (0.343 mL, 1.97 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. El análisis de HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con cloruro de litio acuoso al 10% (2x), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida seguido por purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo en hexano dio como resultado (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (0.130 g, 0.351 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.00 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 371.4. ^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H) 8.46 (d, J=6.3 Hz, 1H) 7.90 (br. s., 1H) 7.42-7.37 (m, 1H) 7.31 (br. s., 1H) 3.96-3.84 (m, 1H) 3.13 (d, J=7.6 Hz, 1H) 3.05-2,93 (m, 2H) 2.80 (br. s., 1H) 2.36 (s, 3H) 2.33-2,29 (m, 3H) 1.93 (s, 3H) 1.87 (d, J=8.5 Hz, 1H) 1.71 (br. s., 2H), y 1.32 (br. s., 1H).

Preparación alternativa del Ejemplo 223

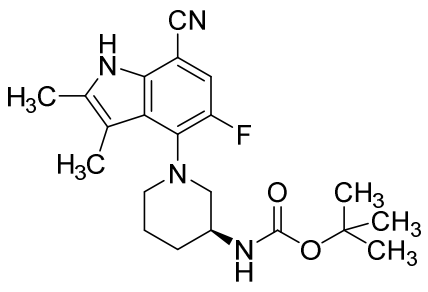
Intermediario 223D: 4-Bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo



(223D)

A un recipiente de 3 bocas de 100 mL se añadieron 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (40.4 g, 142 mmol) y diclorometano (810 mL). A la mezcla heterogénea resultante se añadió piridina (50 g, 2.5 eq) y tricloruro de fosforilo (19.8 ml, 213 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. El solvente se removió a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para dar 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo (35 g, 131 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón.

Intermediario 223E: (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il) piperidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo

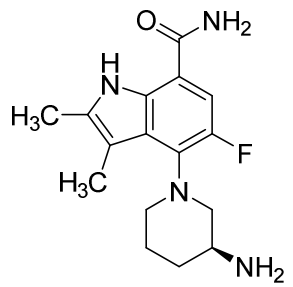


(223E)

Una mezcla de piperidin-3-ilcarbamato de (S)-terc-butilo

(33,9 g, 169 mmol), 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carbonitrilo (41,13 g, 154 mmol), carbonato de cesio (100 g, 308 mmol) y BINAP (9.59 g, 15.40 mmol) en 1,4-dioxano (1380 ml) se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 5 min. A la mezcla se añadió $Pd_2(dba)_3$ (7.05 g, 7.70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (750 mL) y se lavó con agua (1000 mL), se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida dio como resultado el producto crudo en forma de un sólido marrón, que se pasó a través de un taco (5") de gel de sílice con acetato de etilo (900 mL) para remover cualquier sustancia inorgánica. El producto crudo rojizo luego se purificó por recristalización en acetonitrilo para dar dos lotes de (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (53 g, 108 mmol, 86 % de rendimiento).

Intermediario 223F: (S)-4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida



(223F)

A un recipiente de 3 bocas de 100 mL se añadió ácido

sulfúrico (90 g). La solución se calentó hasta 60 °C. (1-(7-ciano-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il) piperidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (21 g, 54.3 mmol) se añadió en porciones durante un período de 1.5 h. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al hielo y se calentó hasta temperatura ambiente con agitación. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x) para remover impurezas orgánicas. La fase acuosa se ajustó a pH 8 y la solución se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (13.6 g, 44.7 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

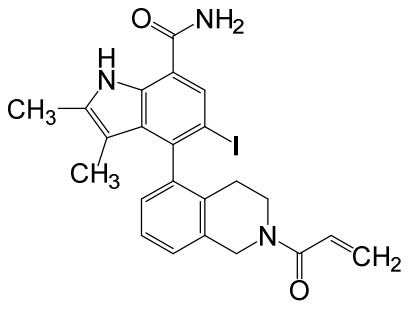
Ejemplo 223:

A un recipiente de 3 bocas de 500 mL se añadieron (S)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (33.2 g, 109 mmol) en N,N-dimetilformamida (364 mL), ácido but-2-inoico (11.9 g, 142 mmol), HATU (62.2 g, 164 mmol) y base de Hunig (38.1 ml, 218 mmol) (la temperatura se elevó a 35 °C). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (250 mL) y se lavó con agua (500 mL). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo

(2x250 mL) (la separación de capas fue asistida por adición de una pequeña cantidad de NaCl). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (con pequeña cantidad de NaCl) (4 X 500 mL), se lavaron con salmuera (500 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida dio como resultado el producto crudo, que se purificó por recristalización en acetato de etilo para dar (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (31 g, 83 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

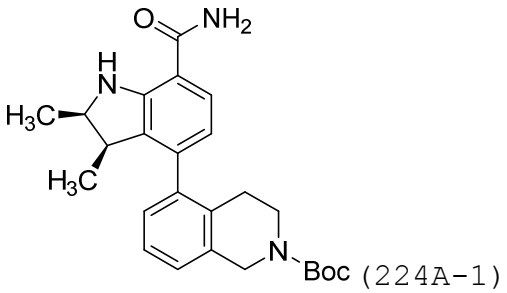
Ejemplo 224

4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida

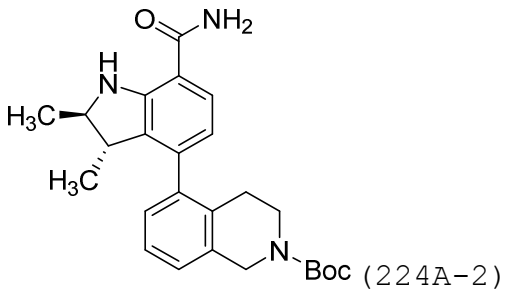


(224)

Intermediarios 224A-1 y 224A-2: Mezcla de 5-((2R,3R)-7-carbamoil-2,3-dimetilindolin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo y 5-((2R,3S)-7-carbamoil-2,3-dimetilindolin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



(224A-1)



(224A-2)

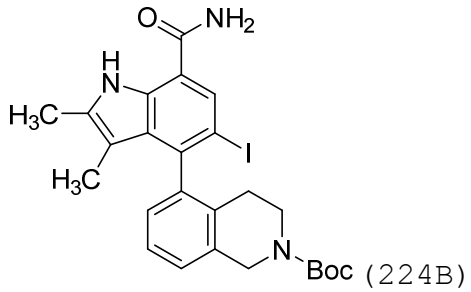
A una solución de 5-(7-carbamoil-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 1.549 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió cianoborhidruro de sodio (487 mg, 7.75 mmol) y ácido acético (1.77 mL, 31.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio como resultado 5-((2R,3R)-7-carbamoil-2,3-dimetilindolin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 53.6% de rendimiento) y 5-((2R,3S)-7-carbamoil-2,3-dimetilindolin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 38.3% de rendimiento) en forma de sólido blancos.

El producto *cis* tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.17 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. MS (E+) m/z: 546.2 (M+H). ^{1}H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.27-7.18 (m, 3H) 7.15-7.02 (m, 2H) 4.73 (dd, J=16.7, 5.8 Hz, 2H) 4.58 (d, J=16.8 Hz, 1H) 3.95-3.84 (m, 2H) 3.69-3.58 (m, 1H) 3.46-3.22 (m, 2H) 3.02-2.92 (m, 1H) 2.90-2.78 (m, 1H) 2.67

(dd, J=6.8, 5.3 Hz, 1H) 2.62-2,40 (m, 2H) 2.01-1.89 (m, 2H) 1.40-1.24 (m, 5H) 0.86 (d, J=6.8 Hz, 2H), y 0,76 (d, J=7.0 Hz, 2H).

El producto *trans* tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.23 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. MS (E+) m/z: 546.2 (M+H). ^{1}H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.27-7.17 (m, 3H) 7.14-7.02 (m, 2H), 6.57 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 2H) 4.73 (dd, J=16,7, 6.2 Hz, 2H) 4.58 (d, J=16,9 Hz, 2H) 3.72-3.60 (m, 2H) 3.02-2.93 (m, 1H) 2.68 (d, J=1.5 Hz, 1H) 2.62-2.42 (m, 2H) 1.40-1.34 (m, 3H) 1.32 (d, J=6.4 Hz, 2H) 0.86 (d, J=6.8 Hz, 2H), y 0.76 (d, J=7.0 Hz, 2H).

Intermediario 224B: 5-(7-carbamoil-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



(224B)

A una suspensión de 5-((2*R*,3*R*)-7-carbamoil-2,3-dimetilindolin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0.830 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió N-yodosuccinimida (280 mg, 1.25 mmol) y una

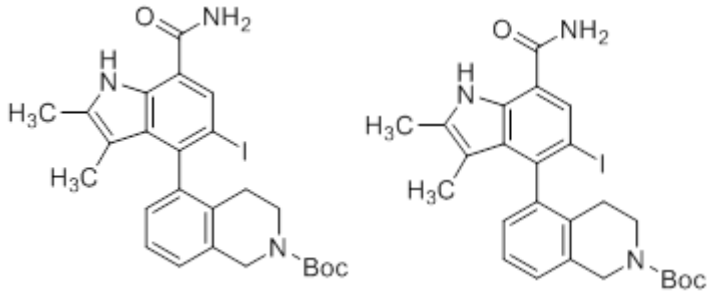
gota de piridina (0.201 mL, 2.49 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio como resultado 5-(7-carbamoil-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.275 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.38 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. MS (E+) m/z: 546.2 (M+H). ^{1}H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.82 (s, 1H) 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 1H) 7.25 (d, *J*=7.3 Hz, 1H) 7.02 (d, *J*=7.3 Hz, 1H) 4.69 (s, 2H) 3.57 (br, s,, 2H) 2.49-2,23 (m, 5H) 1.50 (br. s., 9H), y 1.43-1.35 (m, 3H).

Intermediario 224B: preparación alternativa

A una suspensión de 5-((2R,3S)-7-carbamoil-2,3-dimetilindolin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.712 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió N-yodosuccinimida (240 mg, 1.07 mmol) y una gota de piridina (0.20 mL, 2.49 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego DDQ (188 mg, 0.830 mmol) se añadió, se mantuvo la agitación durante otra 1 h. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio como resultado 5-(7-carbamoil-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de

terc-butilo (100 mg, 0.183 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.38 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. MS (E+) m/z: 546.2 (M+H).

Intermediarios 224C-1 y 224C-2: 5-(7-carbamoil-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (Atropisómeros 1 y 2)



atropisómero 1 atropisómero 2

5-(7-carbamoil-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (70 mg, disuelto en 12 mL 9: 1 MeOH/CH_2Cl_2) se resolvió en sus correspondientes enantiómeros usando cromatografía líquida supercrítica quiral (SFC) con las siguientes condiciones. Columna, Chiralpak-IC, 3 cm x 25 cm, 5 µM; fase móvil, 45% de MeOH/CO_2; tasa de flujo, 120 mL/min; detección, UV (220 nM). Temperatura de la columna: 35 °C, presión: 100 bars de BPR.

Ejemplo 224-Atropisómero 1:

Una solución de 5-(7-carbamoil-5-yodo-2,3-dimetil-1H-

indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (Atropisómero 1; 10 mg, 0.018 mmol) en ácido trifluoroacético (0.5 mL, 6.49 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El ácido trifluoroacético se removió a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) y a la solución se añadió DIEA (9.61 µl, 0.055 mmol) y cloruro de acriloílo (1.99 mg, 0.022 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 10 min. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio como resultado 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (Atropisómero 1; 6 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.08 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. MS (E+) m/z: 500.2 (M+H). ^{1}H-RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.07 (s, 1H) 7.43-7.28 (m, 2H) 7.07-6.99 (m, 1H), 6.78 (dd, *J*=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.33-6.21 (m, 1H) 5.87-5.68 (m, 1H) 3.86-3,68 (m, 3H) 2.57-2.27 (m, 5H) 1.96-1.83 (m, 1H), y 1.43-1.31 (m, 3H).

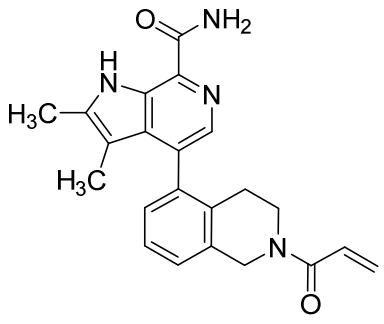
Ejemplo 224-Atropisómero 2:

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la de la preparación del Ejemplo 1. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.08 min. - Columna: Phenomenex

Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. MS (E+) m/z: 500,2 (M+H). ^{1}H-RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.07 (s, 1H) 7.43-7.27 (m, 2H) 7.07-6.98 (m, 1H), 6.78 (dd, *J*=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J*=16.8 Hz, 1H) 5.89-5.69 (m, 1H) 4.95-4.89 (m, 1H) 3.78 (q, *J*=6.2 Hz, 2H) 2.56-2,27 (m, 6H), y 1.45-1.33 (m, 3H).

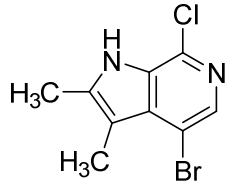
Ejemplo 225

4-(2-Acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida



(225)

Intermediario 225A: 4-Bromo-7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

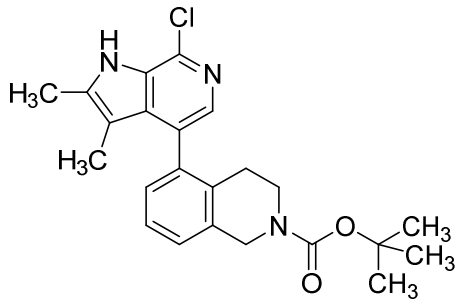


(225A)

Una solución en tetrahidrofurano 0.5 m de bromuro de (E)-but-2-en-2-ilmagnesio (295 ml, 147 mmol) se añadió a -70 °C a una solución agitada de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (10 g, 42.1 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL). La mezcla de

reacción se dejó llegar a -35 °C durante 30 min. y luego se neutralizó con a solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto crudo se purificó cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc gradiente 100:0 a 0:100) seguido por trituración con hexanos-éter para obtener 4-bromo-7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1 g, 3.85 mmol, 9.2 % de rendimiento) en forma de un sólido rosado. LC/MS M+1 = 261.1 y 263.1.

Intermediario 225B: 5-(7-hloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato

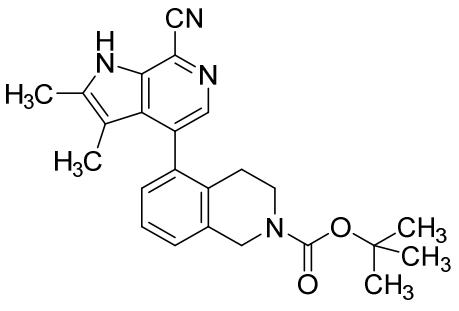


(225B)

Una mezcla de 4-bromo-7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0.500 g, 1.927 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.831 g, 2.31 mmol), trifosfato de potasio (2 M en agua) (2.89 mL, 5.78 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL) se desgasificó con vacío y nitrógeno (3x). Dicloruro de 1,1'-Bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (0.063 g, 0.096 mmol) se añadió

y la mezcla de reacción se desgasificó (2x). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida seguido por purificación por cromatografía flash ISCO (columna de 40 g; gradiente: 0%-100% de acetato de etilo en hexano) dio como resultado 5-(7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.681 g, 1.65 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.17 min.-Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 412.5 y 414.5.

Intermediario 225C: 5-(7-ciano-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

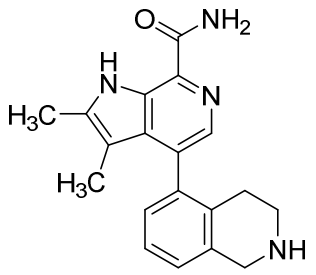


(225C)

Una mezcla de 5-(7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de

terc-butilo (0.300 g, 0.728 mmol), cianuro de zinc (0,051 g, 0.437 mmol), zinc (5.71 mg, 0.087 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (DPPF) (0,048 g, 0.087 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 mL) se desgasificó bien con vacío y nitrógeno (3x). A la mezcla se añadió tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0.0040 g, 0.044 mmol), con desgasificación y la mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 130 °C durante 6.5 h. La reacción luego se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de litio acuoso al 10% (2x) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recolectó y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida seguido por purificación por cromatografía flash ISCO (columna de 24 g; gradiente: 0%-100% de acetato de etilo en hexano) dio como resultado 5-(7-ciano-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.153 g, 0.380 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de una película amarilla. El producto tenía una UPLC con un tiempo de retención = 1,29 min.-Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 403.5.

Intermediario 225D: 2,3-Dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida



(225C)

Una mezcla de 5-(7-ciano-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.152 g, 0.378 mmol) y ácido sulfúrico acuoso al 90% (4.47 ml, 76 mmol) se sumergió en un baño de aceite a 60 °C y se agitó durante 60 min. A la mezcla de reacción, enfriada hasta 0 °C, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (10M) (15.1 mL, 151 mmol) gota a gota con agitación. Algunas gotas adicionales de la solución de hidróxido de sodio se añadieron hasta que el pH fuera de ~9. La suspensión resultante se agitó durante la noche. El precipitado se recolectó por filtración al vacío y se lavó bien con agua y se secó para dar 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (0.097 g, 0.288 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 0.698 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de

MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 324,2.

El filtrado se extrajo con diclorometano (3x) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro para dar 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (0.024 g, 0.074 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.

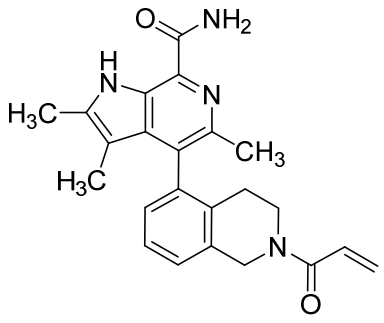
Ejemplo 225:

A una mezcla de 2,3-dimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (0.097 g, 0.303 mmol) y base de Hunig (0,212 mL, 1.21 mmol) en tetrahidrofurano (2.0 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro de acriloílo (0.025 mL, 0.303 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida seguido por purificación por cromatografía flash ISCO (columna de 12 g; gradiente: 0%-5% metanol en diclorometano) proporcionó 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (0.039 g, 0.103 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 0,807 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de

TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 375,1. ^{1}H-RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H) 8.16 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1H) 7.32 (d, J=7.2 Hz, 2H) 7.18-7.11 (m, 1H), 6.96-6.73 (m, 1H), 6.13 (d, J=16,6 Hz, 1H) 5.76-5.63 (m, 1H) 4.93-4.81 (m, 1H) 4.77 (s, 1H) 3.76-3.55 (m, 2H) 2.45-2,38 (m, 1H) 2.37 (s, 3H) 2.33 (br. s., 1H), y 1,56-1.49 (m, 3H).

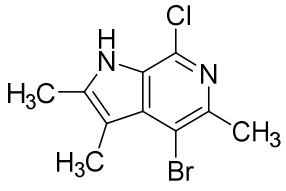
Ejemplo 226

4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (mezcla de atropisómeros)



(226)

Intermediario 226A: 4-Bromo-7-cloro-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

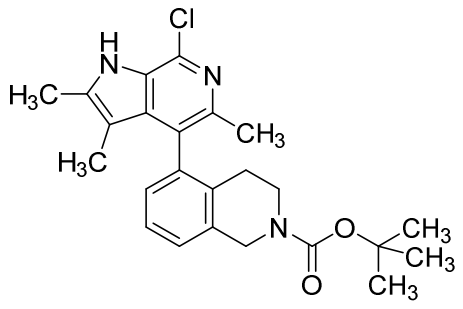


(226A)

A una solución agitada de 3-bromo-6-cloro-2-metil-5-nitropiridina (2.00 g, 7.95 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL) a -78 °C se añadió bromuro de (E)-but-2-en-2-ilmagnesio (0.5M

en THF) (55.7 mL, 27.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ~-35 °C durante 30 min. y luego se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con a solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se recolectó y las capas acuosas se lavaron secuencialmente, se extrajeron con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash ISCO en gel de sílice (columna de 24 g; gradiente: 0%-100 acetato de etilo en hexano) para dar 4-bromo-7-cloro-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0.402 g, 1.47 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1,14 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 273.2 y 275.2.

Intermediario 226B: 5-(7-cloro-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

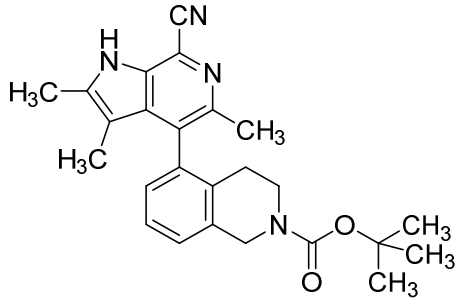


(226B)

Una mezcla de 4-bromo-7-cloro-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0.400 g, 1.46 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.630 g, 1.76 mmol), trifosfato de potasio (2 M en agua) (2.19 mL, 4.39 mmol) y tetrahidrofurano (8 mL) se desgasificó con vacío y nitrógeno (3x). Dicloruro de 1,1'-Bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (0.048 g, 0.073 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se desgasificó (2x). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida seguido por purificación por cromatografía flash ISCO (columna de 40 g; gradiente: 0% - 100% de acetato de etilo en hexano) dio como resultado 5-(7-cloro-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.331 g,

0.777 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.09 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 426.5 y 428.4.

Intermediario 226C: 5-(7-ciano-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

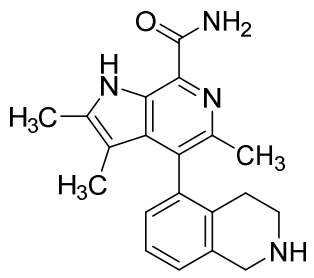


(226C)

Una mezcla de 5-(7-cloro-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.331 g, 0.777 mmol), cianuro de zinc (0.055 g, 0.466 mmol), zinc (6,10 mg, 0.093 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno (DPPF) (0.052 g, 0.093 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 mL) se desgasificó bien con vacío y nitrógeno (3x). A la mezcla se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.043 g, 0.047 mmol), con desgasificación y la mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 130 °C durante 6 h. La mezcla se agitó luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de litio acuoso al 10% (2x) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recolectó y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida seguido por purificación por cromatografía flash ISCO (columna de 24 g; gradiente: 0%-100% de acetato de etilo en hexano) dio como resultado 5-(7-ciano-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.164 g, 0.394 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de una película amarilla. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1.21 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 417.5.

Intermediario 226D: 2,3,5-Trimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida



(226D)

Una mezcla de 5-(7-ciano-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-

c]piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0.164 g, 0.394 mmol) y ácido sulfúrico acuoso al 90% (4.66 ml, 79 mmol) se sumergió en un baño de aceite a 60 °C y se agitó durante 60 min. UPLC y LCMS indicaron que la reacción estaba completa. A la mezcla de reacción, enfriada hasta 0 °C se añadió hidróxido de sodio (10M) (15.8 ml, 157 mmol) gota a gota con agitación. Algunas gotas adicionales de la solución de hidróxido de sodio se añadieron hasta que el pH fuera de ~9. El sólido resultante se recolectó por filtración al vacío y se lavó con agua, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 2,3,5-trimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (0.043 g, 0.129 mmol, 33 % de rendimiento en forma de un sólido amarillo. La capa de acetato de etilo se recolectó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recolectó y las capas acuosas se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar 2,3,5-trimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (0.026 g, 0.078 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 0.708 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS

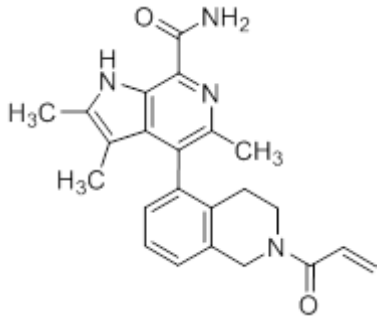
M+1 = 335,4.

Ejemplo 226:

A una mezcla de 2,3,5-trimetil-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (0.043 g, 0.129 mmol) y base de Hunig (0,090 mL, 0.514 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro de acriloílo (0.686 mL, 8.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash ISCO (columna de 4 g; gradiente: 0%-5% metanol en diclorometano) para dar 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (0.025 g, 0.064 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 0,798 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 389.6.

Ejemplos 227 y 228

4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (mezcla de atropisómeros)



atropisómeros 1 y 2 (227 y 228)

Una muestra de 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (intermediario 2E, mezcla de dos atropisómeros) se separó por cromatografía líquida supercrítica quiral usando las siguientes condiciones preparativas para dar 2 atropisómeros aislados y estables.

Condiciones de cromatografía preparativa: Instrumento: Thar350; Columna: Celulosa-4 (3 x 25 cm; 5 µm); presión BPR: 100 bars; temperatura: 35 °C; tasa de flujo: 150 mL/min; fase móvil: CO_2/ MeOH (55/45); detector de longitud de onda: 220 nm; inyección: 2.5 mL; preparación de la muestra: 21 mg/7 mL de MeOH, 3 mg/mL.

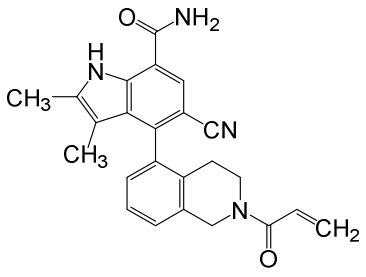
Atropisómero 1 (pico 1): El producto era >99% puro por UPLC con un tiempo de retención = 0.793 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O,

0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 389,4. ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H) 8.03 (d, *J*=2.8 Hz, 1H) 7.58 (d, *J*=2.8 Hz, 1H) 7.32 (d, *J*=5.7 Hz, 2H) 7.09-7.05 (m, 1H), 6.93 (dd, *J*=16,3, 10,4 Hz, 0.4H), 6.78 (dd, *J*=16,8, 10.4 Hz, 0.6H), 6.13 (d, *J*=16.8 Hz, 1H) 5.76-5.63 (m, 1H) 4.88 (br, s,, 1H) 4.77 (s, 1H) 3.74-3,57 (m, 2H) 2.31 (s, 3H) 3.32 (s, 3H) 2.29-2.21 (m, 2H), y 2.19 (s, 2H).

Atropisómero 2 (pico 2): El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 0,803 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. LC/MS M+1 = 389,3. ^{1}H-RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H) 8.03 (d, *J*=2.6 Hz, 1H) 7.58 (d, *J*=2.7 Hz, 1H) 7.36-7.27 (m, 2H) 7.10-7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, *J*=16,6, 10,6 Hz, 0.4H), 6.78 (dd, *J*=16,6, 10,5 Hz, 0.6H), 6.13 (d, *J*=16,6 Hz, 1H) 5.76-5.63 (m, 1H) 4.88 (br. s., 1H) 4.77 (s, 1H) 3.74-3.58 (m, 2H) 3.30 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.28-2.22 (m, 2H), y 2.19 (s, 3H).

Ejemplos 229

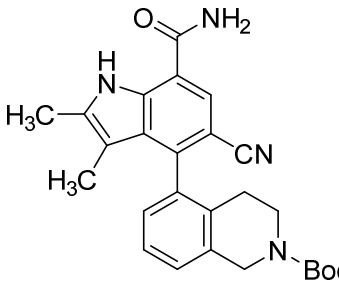
4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida



(Ex 229)

Intermediario 229A: 5-(7-carbamoil-5-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de

terc-butilo



(229A)

Una mezcla de 5-(7-carbamoil-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0.046 mmol) y cianuro de zinc (5.38 mg, 0.046 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1 mL) se desgasificó bien con vacío y nitrógeno (3x). A la mezcla se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (5,30 mg, 4.58 µmol), la solución heterogénea amarilla se desgasificó (3x), se sumergió en un baño de aceite a 100 °C y se agitó durante 12 h. Durante la reacción, la mezcla cambió de una solución heterogénea amarilla a una solución homogénea oscura. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio como resultado 5-(7-carbamoil-5-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (15 mg, 0.034 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 1,24 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2,1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. MS (E+) m/z: 445.3 (M+H).

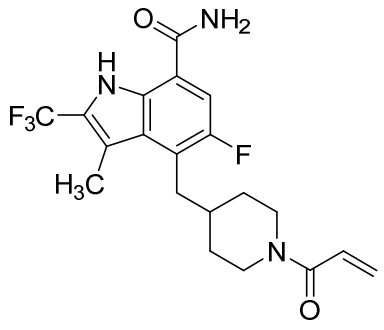
Ejemplo 229:

Una solución de 5-(7-carbamoil-5-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0.022 mmol) en ácido trifluoroacético (0.5 mL, 6.49 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se concentró al vacío para remover TFA. Luego se secó en bomba de vacío. La mezcla resultante se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) y a la solución se añadió DIEA (0.012 mL, 0.067 mmol), BOP (11.9 mg, 0.027 mmol) y ácido but-2-inoico (2.27 mg, 0.027 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 10 min. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa dio como resultado 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (6.4 mg, 71% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. El producto tenía un tiempo de retención de UPLC = 0.980 min. - Columna: Phenomenex Kinetex C18 2.1 x 50 mm (1.5 min. gradiente); solvente A = 10% de MeCN, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeCN, 10% de H_2O, 0.1% de TFA. MS (E+) m/z: 399.3 (M+H). ^{1}H-RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.82 (s, 1H) 7.43-7.27 (m, 2H) 7.09-7.01 (m, 1H), 6.78 (dd, *J*=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.28 (m, 1H) 5.89-5.69 (m, 1H) 4.95-4.89 (m, 1H) 3.78 (q, *J*=6.2 Hz, 2H) 2.55-2.27 (m, 6H), y 1.44-1.32 (m, 3H).

Ejemplo 230

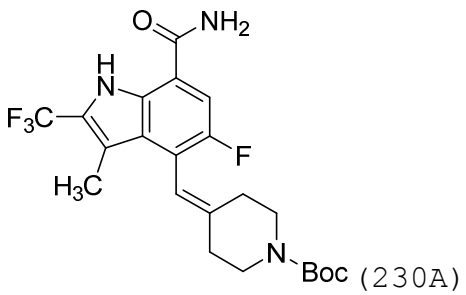
4-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-5-fluoro-3-metil-2-

(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida



(230)

Intermediario 230A: 4-((7-carbamoil-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)metilen)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



(230A)

Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (100 mg, 0.295 mmol), 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (116 mg, 0.590 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (19.22 mg, 0.029 mmol), N,N-diciclohexilmetilamina (0.094 mL, 0.442 mmol) y tetrabutilcloruro de amonio (8.20 mg, 0.029 mmol) en DMA desgasificada (2.0 mL) bajo nitrógeno se agitó en un vial sellado a 80 °C durante 18 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x 15 mL). La capa de acetato de

etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC prep (Phenomenex, Luna 5 micrones 30 x 250 mm, tasa de flujo = 30 ml/min., gradiente = 20% de A a 100% de B en 30 min., A = H_2O/MeOH/TFA (90:10:0.1), B = H_2O/ MeOH/TFA(10:90:0.1)). Rendimiento: 4-((7-carbamoil-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)metilen)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (108 mg, 0.225 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.75-7.65 (m, 1H), 6.89-6.72 (m, 1H) 3.86-3,70 (m, 1H) 3.51-3.39 (m, 1H) 3.25-3.03 (m, 2H) 2.61 (d, *J*=1.6 Hz, 4H) 2.49-2.39 (m, 1H) 1.96-1.81 (m, 1H) 1.76-1.60 (m, 1H) 1.51 (s, 9H). LCMS : 1.21 min, M+H 456.

Ejemplo 230:

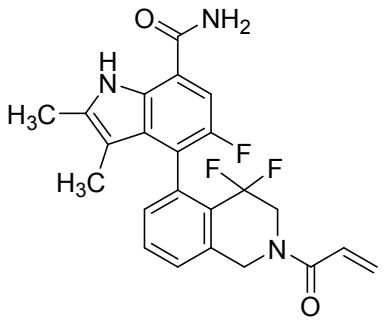
A una solución de 4-((7-carbamoil-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il)metilen)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0.033 mmol) y trietilsilano (0.263 mL, 1.647 mmol) en DCM (1.0 mL) se añadió TFA (0.254 mL, 3.29 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró para dar 5-fluoro-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA cruda.

A una solución de 5-fluoro-3-metil-4-(piperidin-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida, sal de TFA y TEA (0.023 mL, 0.165 mmol) en DMF (0.3 mL) y DCM (1.0 mL) se añadió una solución de cloruro de acriloílo (2.68 µl,

0.033 mmol) en DCM (0.3 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC prep (Phenomenex, Luna 5 micrones 30 x 250 mm, tasa de flujo = 30 ml/min., gradiente = 20% de A a 100% de B en 30 min., A =H_2O/MeOH/TFA(90:10:0.1), B = H_2O/MeOH/TFA(10:90:0,1)). Rendimiento 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (3.8 mg, 8.78 µmol, 26.6 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (br. s., 1H) 8.27 (br. s., 1H) 7.81 (d, *J*=10.9 Hz, 1H) 7.70 (br. s., 1H), 6.79 (dd, *J*=16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J*=16.7, 2.2 Hz, 1H) 5.65 (dd, *J*=10.5, 2.2 Hz, 1H) 4.40 (d, *J*=13.5 Hz, 1H) 4.02 (d, *J*=12.7 Hz, 1H) 3.06-2.86 (m, 3H) 1.84 (br. s., 1H) 1.64 (d, *J*=12.5 Hz, 2H) 1.32-1.10 (m, 3H). LCMS : 0,93 min, M+H 412.

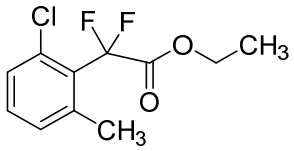
Ejemplos 231 y 232 (atropisómeros)

4-(2-acriloil-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida



(231 y 232)

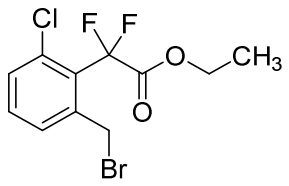
Intermediario 231A: 2-(2-cloro-6-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo



(231A)

A una suspensión de cobre (1,057 g, 16,63 mmol) y 1-cloro-2-yodo-3-metilbenceno (1.50 g, 5.94 mmol) en DMSO (5.0 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.206 g, 5.94 mmol), la mezcla se agitó a 55 °C durante 18 hora. La mezcla se vertió en una solución helada de NH4Cl saturado en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL). El EtOAc luego se lavó con una solución de HCl acuoso 1.0 N (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 70:30 gradiente). Rendimiento 2-(2-cloro-6-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.26 g, 4.81 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite claro. ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.33-7.24 (m, 2H) 7.23-7.11 (m, 1H) 4.39 (q, *J*=7.2 Hz, 2H) 2.58 (t, *J*=5.9 Hz, 3H) 1.41-1.30 (m, 3H).

Intermediario 231B: 2-(2-(bromometil)-6-clorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo

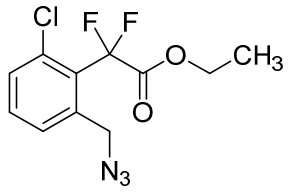


(231B)

Una mezcla de 2-(2-cloro-6-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.26 g, 5.07 mmol), NBS (0.947 g,

5.32 mmol) y peróxido de benzoílo (0.123 g, 0.507 mmol) en CCl_4 (15 mL) se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró. Rendimiento crudo 2-(2-(bromometil)-6-clorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.81 g, 4.42 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de una goma marrón clara. ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.45-7.39 (m, 2H) 7.33-7.26 (m, 1H) 4.74 (t, *J*=2.1 Hz, 2H) 4.43-4.37 (m, 2H) 1.37-1.33 (m, 3H).

Intermediario 231C: 2-(2-(azidometil)-6-clorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo

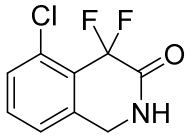


(231C)

Una mezcla de 2-(2-(bromometil)-6-clorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.81 g, 5.53 mmol) y azida sódica (0.718 g, 11.05 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (35 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x 35 mL) y HCl acuoso 1.0 m (35 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente). Rendimiento 2-(2-(azidometil)-6-clorofenil)-2,2-

difluoroacetato de etilo (1.36 g, 4.46 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de una goma transparente. ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.51-7.41 (m, 3H) 4.69 (t, *J*=3.1 Hz, 2H) 4.44-4.34 (m, 2H) 1.39-1.30 (m, 3H).

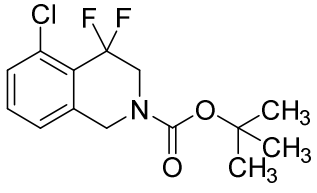
Intermediario 231D: 5-cloro-4,4-difluoro-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona



(231D)

Una mezcla de 2-(2-(azidometil)-6-clorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.25 g, 4.32 mmol) y óxido de platino (IV) (0.098 g, 0.432 mmol) en MeOH (10 mL) se hidrogenó a 1 atm de hidrógeno durante 2 hora. El platino se filtró y el filtrado se concentró. Rendimiento 5-cloro-4,4-difluoro-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (950 mg, 4.15 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.59-7.52 (m, 2H) 7.35 (d, *J*=4.6 Hz, 1H) 4.70 (t, *J*=3.5 Hz, 2H).

Intermediario 231E: 5-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



(231E)

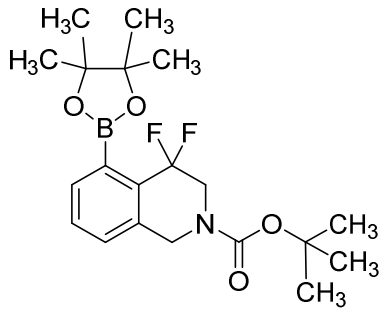
A una solución de 5-cloro-4,4-difluoro-1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona (950 mg, 4.37 mmol) en THF (5.0

mL) se añadió complejo 1,0M de borano y tetrahidrofurano en THF (24.01 mL, 24.01 mmol), la mezcla se agitó reflujo durante 2 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se neutralizó con una solución de HCl acuoso 1.0 m (17.46 mL, 17.46 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró. La mezcla se lavó con éter etílico (2 x 80 mL). Una solución de NaOH acuoso 10 N se añadió hasta pH 10 y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 5-cloro-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

A una solución de 5-cloro-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en THF (15 mL) se añadió BOC_2O (1.014 mL, 4.37 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente). Rendimiento 5-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (960 mg, 3.00 mmol, 68,8 % de rendimiento) en forma de una goma transparente. ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.36 (d, *J*=12.8 Hz, 2H) 7.17-7.07 (m, 1H) 4.68 (br. s., 2H) 4.06 (t, *J*=12.0 Hz, 2H) 1.51 (s, 9H).

Intermediario 231F: 4,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-

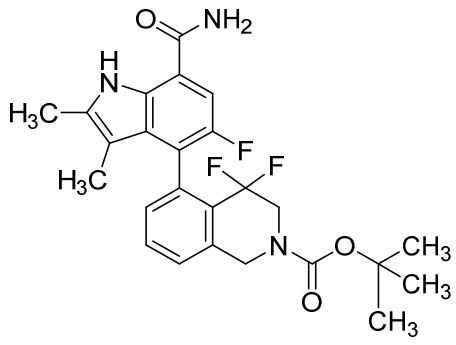
carboxilato de terc-butilo



(231F)

Una mezcla de bis(pinacolato) diboro (881 mg, 3.47 mmol), 5-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (527 mg, 1.735 mmol), acetato de potasio (511 mg, 5.21 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (56.5 mg, 0.087 mmol) en dioxano (6.0 mL) bajo nitrógeno se agitó a 90 °C durante 18 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (15 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 70:30 gradiente). Rendimiento 4,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0.385 mmol, 22.16 % de rendimiento) en forma de una goma marrón clara.

Intermediario 231G: 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



(I-231G)

Una mezcla de 4,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0.405 mmol), 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (115 mg, 0.405 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferrocenopaladio (13,19 mg, 0.020 mmol) y fosfato de potasio tribásico (258 mg, 1.214 mmol) en THF (3.0 mL) y agua (1.500 mL) se agitó a 50 °C en un vial sellado bajo nitrógeno durante 4 horas. EtOAc (5.0 mL) se añadió al extracto del producto. La capa de EtOAc se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-10% de MeOH/EtOAc 100:0 a 50:50 gradiente). Rendimiento 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 0.238 mmol, 58.7 % de rendimiento) en forma de una espuma marrón clara. Espectro de masa m/z 474

$(M+H)^+$.

Ejemplos 231 y 232:

Una mezcla de 5-(7-carbamoil-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-4-il)-4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (125 mg, 0.264 mmol) en DCM (1.0 mL) y TFA (1.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla luego se concentró para dar 4-(4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida.

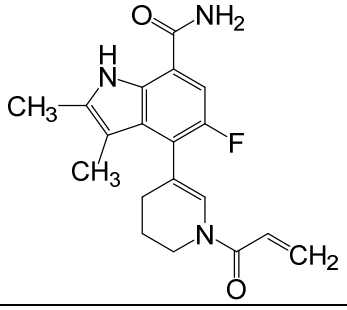
A una solución de 4-(4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida y TEA (0.110 mL, 0.792 mmol) en DCM (3.0 mL) a 0 °C se añadió una solución de cloruro de acriloílo (23.89 mg, 0.264 mmol) en DCM (0,30 mL), la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (5 mL). La capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash ISCO (gel de sílice/hexano-10% de MeOH/EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente). Rendimiento 4-(2-acriloil-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (76 mg, 0.169 mmol, 64.0 % de rendimiento) en forma de una goma marrón clara.

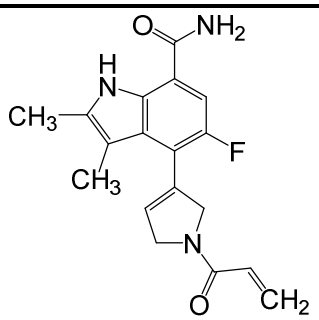
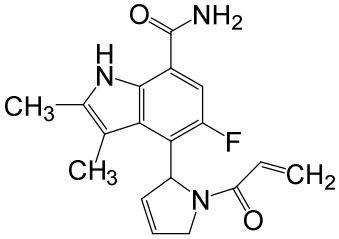
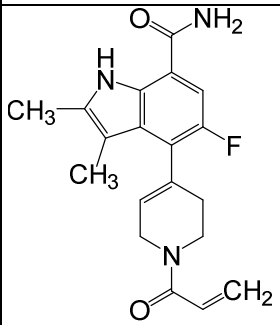
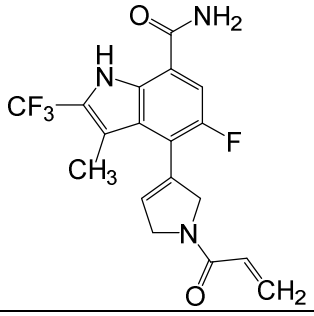
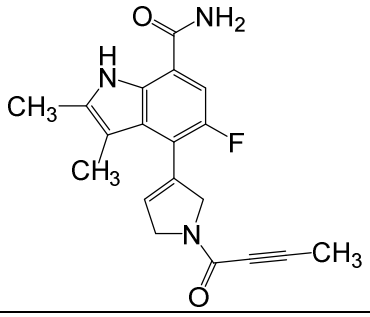
4-(2-acriloil-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida se separó por cromatografía

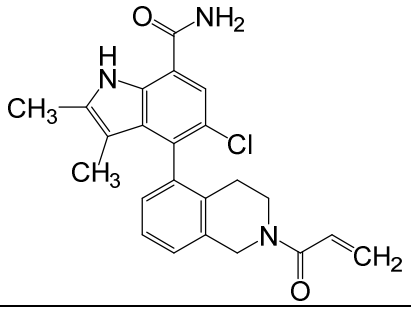
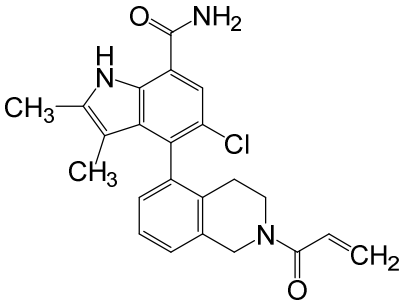
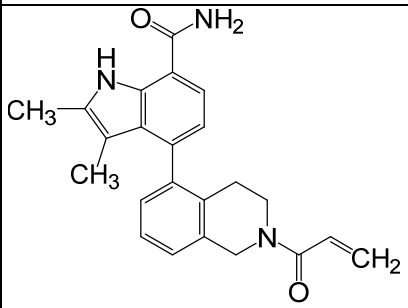
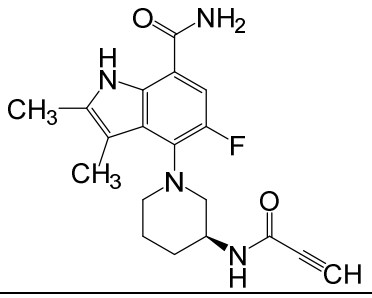
líquida supercrítica quiral (Chiralcel OJ (3×25 cm, 5 µm); fase móvil: 20% de MeOH en CO_2 a 120 mL/min; 100 bar, 30 °C; preparación de la muestra: 76 mg in7 mL MeOH. El primer pico que se eluyó de la columna proporcionó un enantiómero de 4-(2-acriloil-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida [intermediario 1] en forma de un polvo blanco (33 mg). El segundo pico que se eluyó de la columna proporcionó el otro enantiómero de 4-(2-acriloil-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida en forma de un polvo blanco (30 mg).

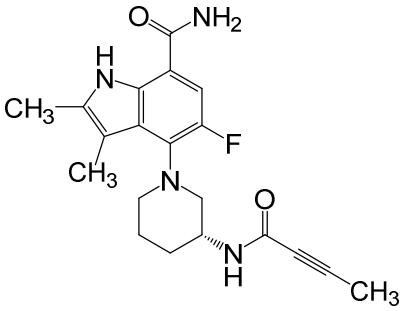
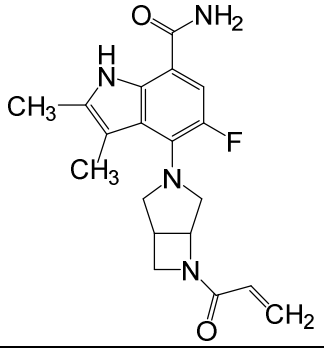
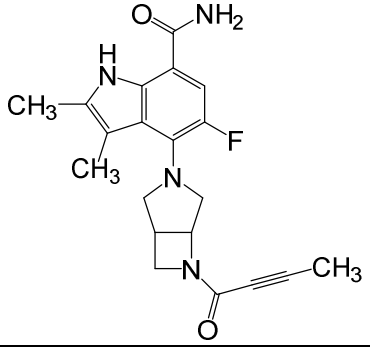
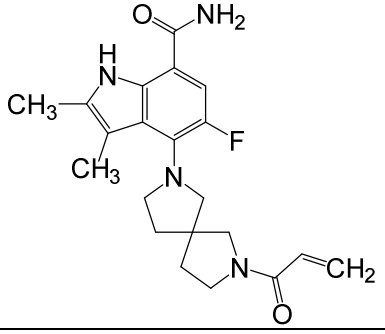
Se prepararon ejemplos adicionales por medio de procedimientos descritos con anterioridad o procedimientos similares a los conocidos en el arte, usando los materiales de partida apropiados, mostrados en la Tabla 10.

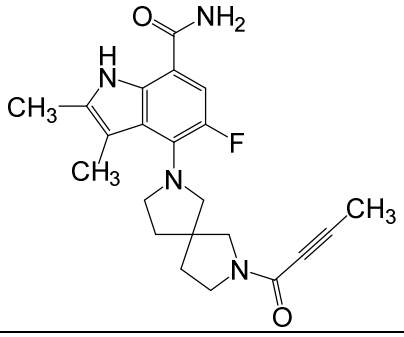
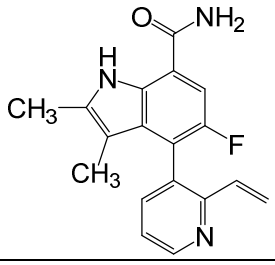
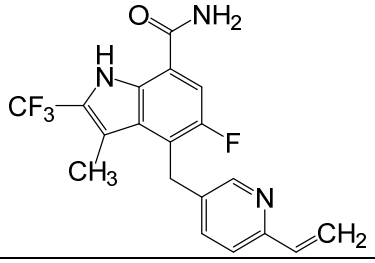
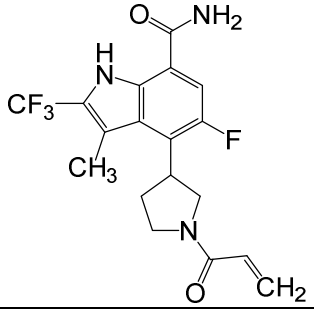
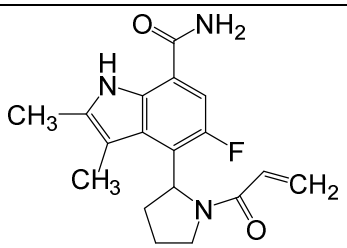
Tabla 10

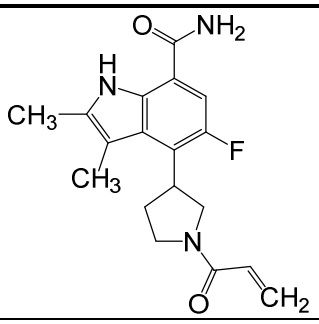
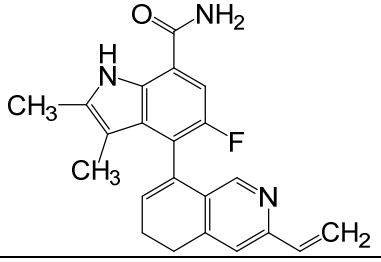
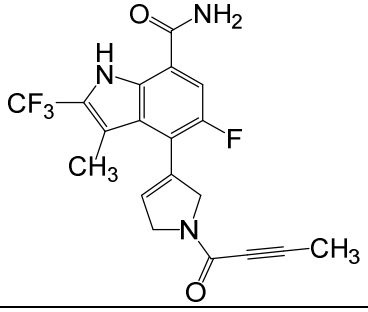
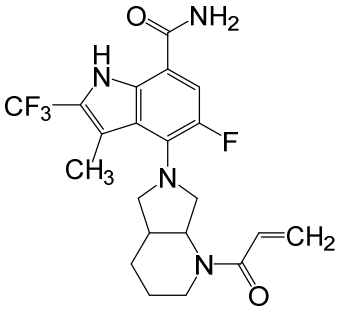
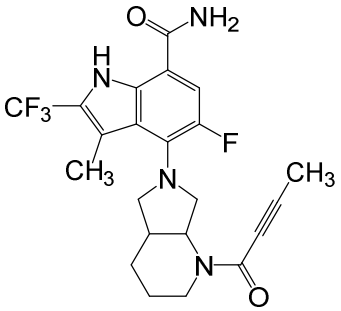
Ej. N.°	Estructura	Nombre	Interme-diario de partida	Espec-tro de masa
233		4-(1-acriloil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	108	*m/z* 342 $(M+H)^+$

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Interme-diario de partida	Espec-tro de masa
234		4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	2	*m/z* 328 $(M+H)^+$
235		4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	2	*m/z* 328 $(M+H)^+$
236		4-(1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	2	*m/z* 342 $(M+H)^+$
237		4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida	91	*m/z* 382 $(M+H)^+$
238		4-(1-(but-2-inoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	2	*m/z* 340 $(M+H)^+$

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Interme-diario de partida	Espec-tro de masa
239		4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, racemato	3	*m/z* 408, 410 $(M+H)^+$
240		4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero A	3	*m/z* 408, 410 $(M+H)^+$
241		4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	1	*m/z* 374 $(M+H)^+$
242		(S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida	16	*m/z* 357 $(M+H)^+$

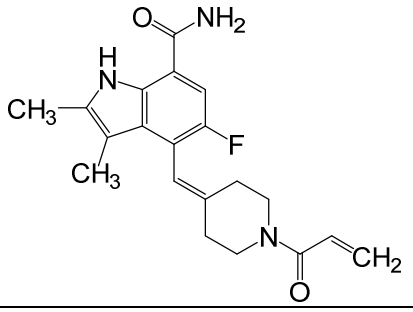
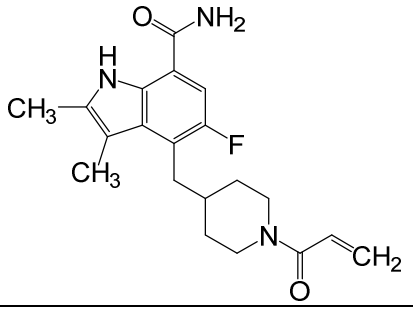
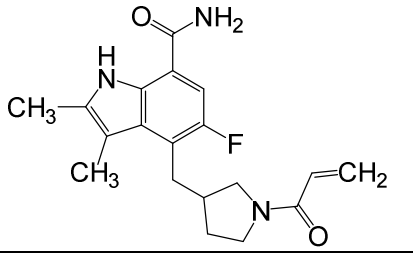
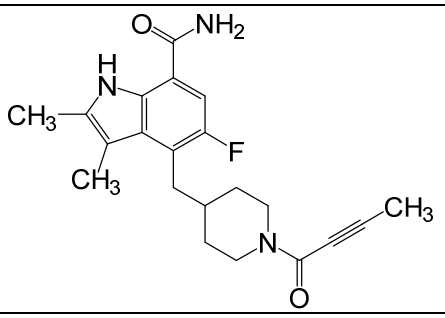
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Interme-diario de partida	Espec-tro de masa
243		(R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	12	*m/z* 371 $(M+H)^+$
244		4-(6-acriloil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	12	*m/z* 357 $(M+H)^+$
245		4-(6-(but-2-inoil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	12	*m/z* 369 $(M+H)^+$
246		4-(7-acriloil-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	107	*m/z* 385 $(M+H)^+$

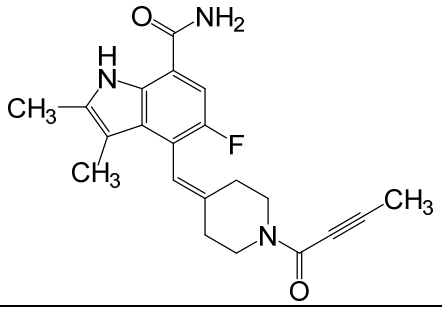
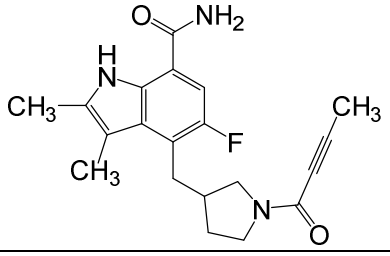
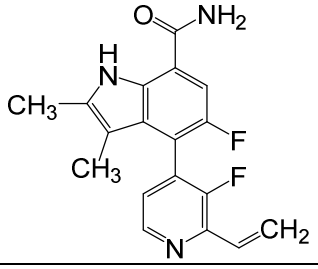
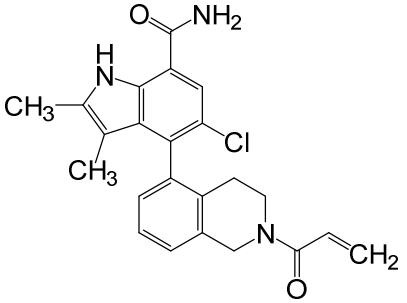
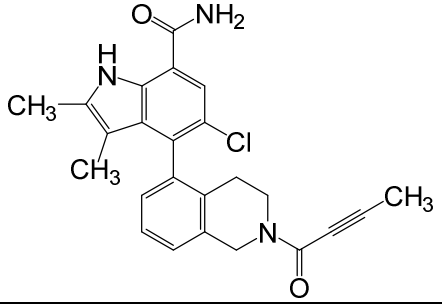
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Interme-diario de partida	Espec-tro de masa
247		4-(7-(but-2-inoil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	107	*m/z* 397 $(M+H)^+$
248		5-fluoro-2,3-dimetil-4-(2-vinilpiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida	2	*m/z* 310 $(M+H)^+$
249		5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxamida	91	*m/z* 378 $(M+H)^+$
250		4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida	91	*m/z* 384 $(M+H)^+$
251		4-(1-acriloilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	2	*m/z* 330 $(M+H)^+$

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Interme-diario de partida	Espec-tro de masa
252		4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	2	*m/z* 330 $(M+H)^+$
253		5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-vinil-5,6-dihidroisoquinolin-8-il)-1H-indol-7-carboxamida	2	*m/z* 362 $(M+H)^+$
254		4-(1-(but-2-inoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida	109	*m/z* 394 $(M+H)^+$
255		4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida	109	*m/z* 439 $(M+H)^+$
256		4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida	109	*m/z* 451 $(M+H)^+$

Se prepararon ejemplos adicionales por medio de procedimientos descritos con anterioridad o procedimientos similares a los conocidos en el arte, usando los materiales de partida apropiados, mostrados en la Tabla 11.

Tabla 11

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Espectro de masa
257		4-((1-acriloilpiperidin-4-iliden)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	*m/z* 356 $(M+H)^+$
258		4-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	*m/z* 358 $(M+H)^+$
259		4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	*m/z* 344 $(M+H)^+$
260		4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	*m/z* 370 $(M+H)^+$

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Espectro de masa
261		4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-iliden)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	*m/z* 368 $(M+H)^+$
262		4-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	*m/z* 356 $(M+H)^+$
263		5-fluoro-4-(3-fluoro-2-vinilpiridin-4-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	*m/z* 328 $(M+H)^+$
264		4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero B	*m/z* 408 $(M+H)^+$
265		4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida	*m/z* 420 $(M+H)^+$

Ensayos biológicos

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante una cantidad de ensayos biológicos. Los siguientes ensayos biológicos dados a título de ejemplo, han sido llevados a cabo con compuestos de la invención.

Ensayo con enzima Btk humana recombinante

En unas placas de 384 cavidades con fondo en V se añadieron los compuestos de ensayo, Btk humano humana recombinante (1 nM, Invitrogen Corporation), péptido fluoresceinado (1.5 µM), ATP (20 µM), y tampón de ensayo (20 mM de HEPES pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.015% Brij 35 tensioactivo y 4 mM DTT en DMSO al 1.6%), hasta un volumen final de 30 µL. Después de incubación a temperatura ambiente durante 60 min, se terminó la reacción mediante la adición de 45 µL de 35 mM EDTA a cada muestra. La mezcla reactivo fue analizada en un instrumento Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y producto fosforilado. Los datos de la inhibición fueron calculados por comparación con reacciones de control sin enzima (para una inhibición del 100 %) y con controles sin inhibidor (para una inhibición del 0%). Las curvas de dosis-respuesta fueron generadas para determinar la concentración requerida para una inhibición del 50% de la actividad del Btk (IC_{50}). Los compuestos fueron disueltos a 10 mM en DMSO, y se los evaluó bajo 11 concentraciones distintas.

Ensayo con Ramos FLIPR

Unas células B Ramos RA1 (ATCC CRL-1596) con una densidad de 2 x 10^6 células/mL en RPMI menos fenol rojo (Invitrogen 11835-030) y 50 mM de HEPES (Invitrogen 15630-130) que contenía BSA al 0.1% (Sigma A8577) fueron añadidas a medio volumen de tampón de carga de calcio (kit BD bulk para ensayos sensibles a probenecida, #640177) y se sometieron la incubación a temperatura ambiente en oscuridad durante 1 hora. Unam células cargadas con tinte fueron pelletizadas (Beckmann GS-CKR, 1,200 rpm, temperatura ambiente, 5 min) y resuspendidas a temperatura ambiente en RPMI menos fenol rojo con 50 mM de HEPES y FBS al 10% hasta obtener una densidad de 1 x 10^6 células/mL. Unas alícuotas de 150 µL (150,000 células/cavidad) fueron aplicadas con recubrimiento en placas de ensayo de 96 cavidades recubiertas de poli-D-lisina (BD 35 4640) y fueron sometidas brevemente a centrifugación (Beckmann GS-CKR 800 rpm, 5 min, sin freno). A continuación se añadieron diluciones de 50 µL de compuesto en DMSO al 0,4%/RPMI menos fenol rojo + 50 mM de HEPES + FBS al 10% a las cavidades, y la placa fue sometida a incubación a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. La placa de ensayo fue sometida a una breve centrifugación como anteriormente, antes de medirse los niveles de calcio. Utilizando el FLIPR1 (Molecular Devices), las células fueron estimuladas mediante la adición de IgM de cabra anti humano

(Invitrogen AHI0601) a 2.5 µg/mL. Los cambios en las concentraciones intracelulares de calcio fueron medidos durante 180 segundos, y se determinó la inhibición porcentual referida a los niveles pico de calcio vistos en la presencia de estimulación solamente.

En la siguiente Tabla 12 se enumeran los Btk los valores de IC_{50} de Ramos para los siguientes ejemplos de esta invención medidos en el ensayo de enzima Btk humana recombinante y el ensayo FLIPR de Ramos. Los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifica en los siguientes ejemplos, mostraron valores de IC_{50} de Btk inferiores a 700 nM.

Tabla 12

Ejemplo	Valor de IC_{50} para Btk (nM)	Valor de IC_{50} para Ramos (nM)
1	1.2	15
2	0.60	51
3	0.49	91
4	0.080	6.4
5	0.38	9.2
6	13	1300
7	0.31	34
8	15	9200
9	63	5300
10	120	6600
11	60	7600
12	510	11000
13	74	990
14	110	1300
15	52	850
16	0.98	38
17	36	1000
18	16	750

Ejemplo	Valor de IC_{50} para Btk (nM)	Valor de IC_{50} para Ramos (nM)
19	130	5600
20	0.59	61
21	66	1000
22	0.21	16
23	0.11	26
24	0.14	11
25	0.070	63
26	0.50	35
27	0.33	39
28	0.25	63
29	0.23	170
30	1.7	290
31	0.30	16
32	0.42	81
33	0.12	98
34	0.14	23
35	17	380
36	49	4100
37	87	4300
38	0.66	42
39	16	30
40	0.25	66
41	5.0	580
42	2.2	480
43	1.7	24
44	640	>300
45	1.1	57
46	3.3	450
47	29	500
48	14	910
49	12	890
50	15	450
51	48	860
52	400	-
53	310	-
54	220	-
55	250	-
56	390	-
57	300	-
58	170	-

Ejemplo	Valor de IC_{50} para Btk (nM)	Valor de IC_{50} para Ramos (nM)
59	92	>2000
60	81	>2000
61	120	>2000
62	130	>2000
63	34	(35% @2000)
64	150	>2000
65	160	>2000
66	100	(26% @2000)
67	13	250
68	15	410
69	550	-
70	11	>300
71	74	900
72	19	1500
73	92	1200
74	38	>2000
75	260	>2000
76	29	(22% @2000)
77	0.38	24
78	1.8	81
79	3.3	43
80	1.1	54
81	20	310
82	4.2	270
83	3.3	100
84	53	320
85	9.9	360
86	4.6	13
87	8.4	>300
88	3.3	5.2
89	1.0	29
90	12	130
91	59	>300
92	1.7	22
93	3.5	20
94	1.2	46
95	0.13	23
96	1.0	20
97	0.12	77
98	1.6	220

Ejemplo	Valor de IC_{50} para Btk (nM)	Valor de IC_{50} para Ramos (nM)
99	0.19	22
100	1.0	120
101	13	>300
102	0.17	14
103	2.4	9.4
104	33	(32% @300)
105	0.64	26
106	29	>300
107	260	>300
108	3.1	160
109	0.95	63
110	0.39	3.9
111	8.8	(48% @300)
112	1.1	24
113	1.1	17
114	0.85	16
115	0.14	5.4
116	0.52	40
117	1.4	26
118	5.6	70
119	6.5	7.2
120	4.5	36
121	60	(33% @300)
122	84	>300
123	0.09	8.0
124	92	(30% @300)
125	0.14	9.8
126	0.06	2.8
127	0.17	24
128	0.06	10
129	14	(32% @300)
130	0.21	25
131	0.47	73
132	0.15	28
133	71	>300
134	150	>300
135	0.30	27
136	0.050	5.8
137	46	>300
138	0.93	65

Ejemplo	Valor de IC_{50} para Btk (nM)	Valor de IC_{50} para Ramos (nM)
139	1.2	30
140	3.5	170
141	0.72	18
142	2.7	-
143	1.2	28
144	1.0	22
145	0.29	8.2
146	0.20	5.0
147	3.0	46
148	22	(24% @300)
149	60	(35% @300)
150	11	63
151	560	>300
152	76	(21% @300)
153	5.0	230
154	0.10	4.7
155	0.15	0.20
156	3.1	3.1
157	620	-
158	49	-
159	0.09	3.7
160	0.10	13
161	3.3	-
162	280	>300
163	720	>300
164	2.6	25% @300
165	0.17	90
166	8.8	>300
167	0.37	58
168	0.04	3.3
169	61	>300
170	0.080	6.1
171	2.2	150
172	0.74	17
173	0.66	130
174	0.09	74
175	110	>300
176	15	>300
177	2.8	>300
178	1.9	290

Ejemplo	Valor de IC_{50} para Btk (nM)	Valor de IC_{50} para Ramos (nM)
179	92	>300
180	20	13% @300
181	0.40	51
182	2.9	>300
183	0.29	26
184	3.5	110
185	0.13	12
186	0.80	20
187	40	>300
188	0.60	5.1
189	0.16	21
190	38	>300
191	0.13	12
192	2.8	(23% @300)
193	0.14	17
194	0.23	35
195	0.12	15
196	2.7	-
197	0.54	36
198	150	-
199	0.24	-
200	0.27	34
201	260	(22% @300)
202	120	>300
203	31	-
204	0.33	-
205	16	>300
206	0.040	57
207	0.094	-
208	0.32	6.5
209	0.24	73
210	6.4	>300
211	0.20	41
212	0.50	40
213	0.29	51
214	29	>300
215	0.76	55
216	0.20	1.9
217	0.19	11
218	5.8	(40% @300)

Ejemplo	Valor de IC_{50} para Btk (nM)	Valor de IC_{50} para Ramos (nM)
219	0.052	4.8
220	39	(28% @300)
221	11	>300
222	2.6	>300
223	0.11	11
224	0.2	ND
225	0.6	53
226	0.4	84
227	0.3	34
228	1181.4	ND
229	0.9	ND
230	51.4	ND
231	3.4	78
232	0.1	1
233	0.1	4
234	0.2	18
235	0.3	14
236	0.3	45% a 0.3uM
237	0.9	81
238	3.5	0
239	0.5	44
240	0.2	6
241	0.6	ND
242	0.1	ND
243	0.2	4
244	0.3	ND
245	0.7	37
246	0.4	ND
247	0.3	ND
248	3.6	ND
249	5.2	ND
250	8.5	ND
251	2.0	ND
252	2.7	ND
253	2.7	277
254	35.6	ND
255	pendiente	ND
256	pendiente	ND
257	0.4	ND
258	5.6	ND

Ejemplo	Valor de IC_{50} para Btk (nM)	Valor de IC_{50} para Ramos (nM)
259	2.3	40% de Ramos a 0.3µM
260	233.0	ND
261	46.9	ND
262	14.2	ND
263	146.0	ND
264	43.2	ND

Los compuestos de la presente invención presentan una actividad como inhibidores de la Btk, por lo que pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la Btk.

Artritis en ratones, inducida por colágeno:

Unos ratones DBA/1 macho (de 8 a 10 semanas de edad, Harlan) fueron inmunizados subcutáneamente en la base de la cola en el Día 0 y nuevamente en el Día 21 con 200 µg de colágeno bovino de tipo II mezclado con Sigma Adjuvant System (SAS; Sigma-Aldrich) reconstituido. La dosificación oral diaria (PO) fue iniciada de inmediato con el Ejemplo 223 o con metrotrexato (1 mg/kg) en PEG400:agua (80:20) y se continuó hasta el final del estudio (38 días).

Después de la inmunización de refuerzo, los ratones fueron supervisados tres veces por semana para determinar el desarrollo y gravedad de la inflamación de las almohadillas de sus patas. Cada almohadilla fue objeto de una evaluación visual en base al siguiente esquema: +0 = normal; +1 =una (o

más) articulaciones inflamadas en los dígitos; +2 = Inflamación de suave a moderada sobre la superficie plantar de la almohadilla, y espesor de la almohadilla presentó un incremento modesto; +3 = Inflamación de moderada a severa de la superficie planta de la almohadilla, o el espesor de la almohadilla presentó un incremento significativo; +4 = anquilosis de la articulación del tobillo (movimiento de la articulación considerablemente reducido en cuanto a flexión/ extensión). Los puntajes clínicos de las almohadillas para la totalidad de las cuatro almohadillas fueron sumados para cada ratón, y se calculó la media para cada grupo de tratamiento.

Resultados:

El tratamiento con el Ejemplo 233 proveyó una inhibición que responde a la dosis, de una enfermedad clínicamente evidente, con una inhibición del 21%, 83%, y 93% de los puntaje clínicos medios al final del estudio con dosis de 0.1, 0.5 y 2.5 mg/kg oralmente y QD, respectivamente. En cambio, el tratamiento con metotrexato a razón de 1 mg/kg, que corresponde al tratamiento estándar de la artritis reumatoidea, mostró una inhibición de solamente un 58% de los puntajes clínicos.

Ratones propensos a NZB/W Lupus:

Unos ratones NZB/WF1 hembra, de 24 semanas de edad recibieron dosis por alimentación oral forzosa, una vez por día, durante 16 semanas, lo que incluía los siguientes grupos

de tratamiento: Ejemplo 223 a 0.2, 0.5 y 1.5 mg/kg en vehículo (80:20 PEG400:agua), vehículo solamente, o prednisolona a 10 mg/kg. Se midió la proteinuria mediante un ensayo colorométrico para albúmina (Siemens Albustix Reagent Strips for Urinalysis).

Al final del estudio, se recolectaron los riñones en formalina tamponada normal neutra al 10% para la evaluación histológica. Unos tejidos de riñón fijados fueron procesados manera rutinaria y se los embebió en parafina. Las secciones de riñón fueron teñidas con ácido periódico de Schiff y hematoxilina (PASH) y hematoxilina y eosina (H&E) para evaluar la gravedad de la nefritis. A ciegas con respecto al grupo de tratamiento, se evaluó la gravedad de la nefritis en base a los siguientes criterios. Para daño glomerular: 1- espesamiento de la matriz mesangial y/o proliferación de células mesangiales; 2. formación de medialunas-deposiciones/vaciados celulares en el espacio de Bowman; 3 – Infiltración celular. Compuesto de células mononucleares en mechones glomerulares; 4 – Fibrosis de la cápsula de Bowman. Para daño tubular: 1 - Infiltración de células mononucleares; 2 – Gravedad del daño en las células epiteliales tubulares; 3- vaciados de proteína. Para daño túbulo intersticial: 1 - Fibrosis; 2 – Infiltración de células mononucleares. A cada categorías y le asignó un puntaje de células mononucleares. A cada subcategoría se le asignó un puntaje de 0 a 4. El

puntaje para cada ratón era la suma de las nueve subcategorías anteriormente mencionadas.

Resultados:

El tratamiento con el Ejemplo 223 mostró una inhibición, dependiente de la dosis, de la proteinuria severa, una medida de la nefritis subyacente, al final del estudio, en donde el 42%, 17%, y 8% de los ratones presentaron una proteinuria severa (≥300 mg/dL) con dosis de 0.2, 0.5 y 1.5 mg/kg, respectivamente. En comparación, el 75% de los animales con vehículo control mostraron una proteinuria severa. La evaluación de los riñones de los ratones tratados con vehículo control mostró una nefritis avanzada, con una hipertrofia mesangial de los glomérulos, vaciados/ medialunas celulares prominentes y fibrosis capsular. Las células epiteliales tubulares estaban frecuentemente dañadas y los vaciados de proteína eran numerosos. Además, hubo un infiltrado de células mononucleares prominente en el intersticio de muchos de los riñones examinados. Los resultados del estudio presente muestran que los puntajes de severidad indicados por los estudios histológicos de nefritis de los tres grupos de ratones tratados con 0.2, 0.5 y 1.5 mg/kg del Ejemplo 223 eran de 6.4, 7.5 y 5.0 respectivamente. En comparación, los grupos de ratones tratados con sea prednisolona sea vehículo solamente tenían puntajes de gravedad de histología de nefritis de 7.8 y 21.0, respectivamente. En resumen, los resultados del presente estudio indican que el tratamiento con el Ejemplo 223 bajo todas las dosis proveyó una protección contra la nefritis túbulo-intersticial y contra la nefritis glomerular como

también contra la infiltración inflamatoria.

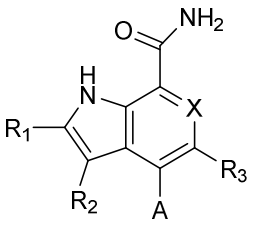
Tabla 13

Efecto del Ejemplo 223 sobre la nefritis en ratones propensos a NZB/W Lupus

Tratamiento	Puntaje de la gravedad de la nefritis glomerular (media del grupo)	Puntaje de la gravedad de la nefritis túbulo intersticial (media del grupo)	Puntaje total de la gravedad de acuerdo con el puntaje de nefritis(media del grupo)
Ninguno(vehículo)	9.0	12.0	21.0
0.2 mg/kg del Ejemplo 223	2.4	4.0	6.4
0.5 mg/kg del Ejemplo 223	3.7	3.8	7.5
1.5 mg/kg del Ejemplo 223	2.2	2.8	5.0
10 mg/kg de prednisolona	4.5	3.3	7.8

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I):

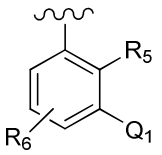
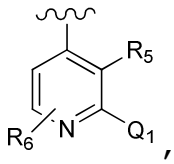
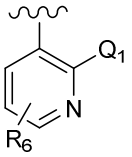
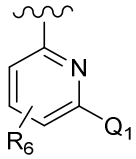


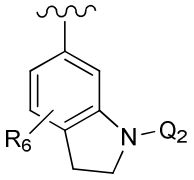
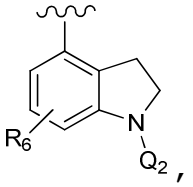
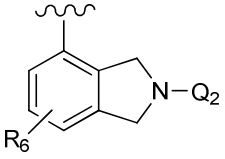
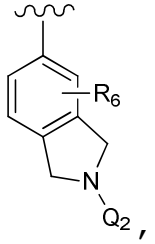
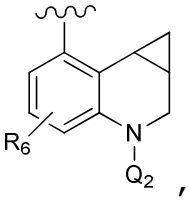
(I)

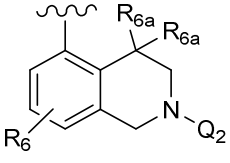
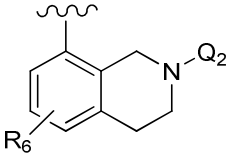
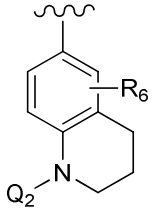
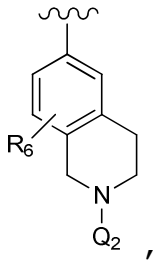
o una de sus sales, caracterizado porque:

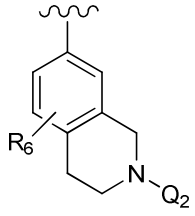
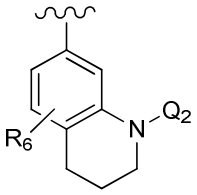
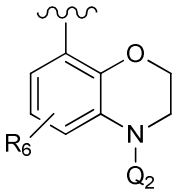
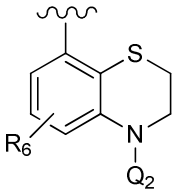
X es CR_4 o N;

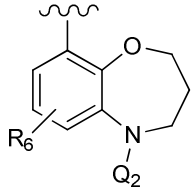
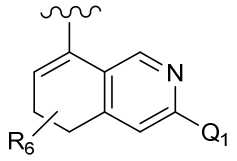
A es:

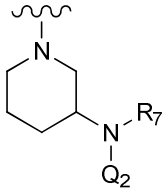
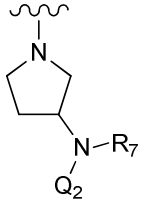
(i)  ,  ,  , o  ;

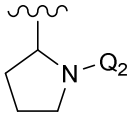
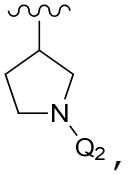
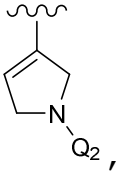
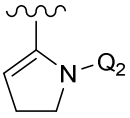
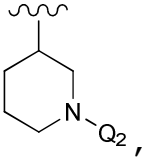
(ii)  ,  ,  ,  ,  ,

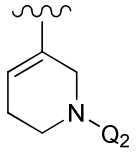
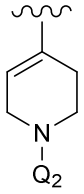
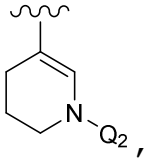
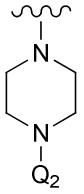
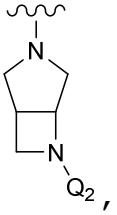
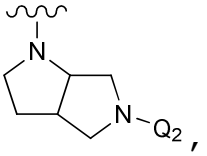
 ,  ,  ,  ,

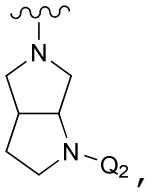
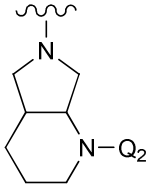
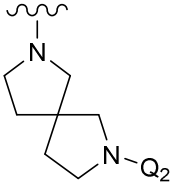

o

;

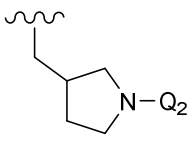
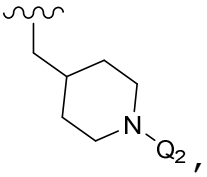
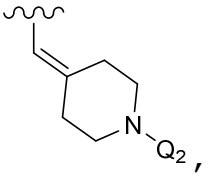
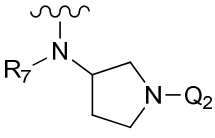
(iii)

o

;

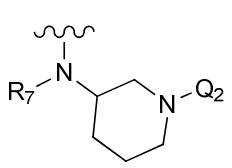
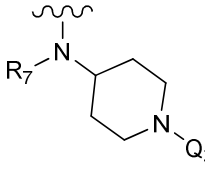
(iv)






(v)



o

;

(v)






, o 
; o

(vi) $-CHR_8$(piridinilo) en donde cada piridinilo está sustituido con R_6 y R_9;

Q_1 es $-NR_7Q_2$, $-CR_{10}R_{10}NR_7Q_2$, $-C(O)NR_7$(alquilo C_{1-4} sustituido con cero o 1 R_{11}), $-CH=CH_2$, $-CH=C(CN)S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH=CR_{10}R_{10}$, $-NR_7$(diclorotriazinilo), $-NR_7$(quinazolin-4-ilo sustituido con cero o 1 R_{11}), 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo, o un grupo cíclico seleccionado de 1*H*-pirrol-2(5*H*)-on-1-ilo, isoindolin-1-on-2-ilo, quinazolin-4(3*H*)-on-3-ilo, y quinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion-3-ilo, cada grupo cíclico sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de F, Cl, $-CH_3$, $-CN$, y $-OCH_3$;

Q_2 es $-CN$, $-C(O)$(alquilo C_{1-4} sustituido con cero o 1 R_{11}), $-C(O)$(cicloalquilo C_{3-6} sustituido con cero o 1 R_{11}), $-C(O)$(cicloalquenilo C_{5-6}), $-C(O)CR_{10}=CR_{10}R_{10}$, $-C(O)C(R_{10})=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, $-C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$, o $-S(O)_2CH=CHR_{10}$;

R_1 es H, $-CH_3$, $-CF_3$, o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12};

R_2 es H, $-CH_3$, ciclopropilo, o fenilo sustituido con cero o 1 R_{12}, siempre que cero o uno de R_1 y R_2 es fenilo sustituido con cero o 1 R_{12};

R_3 es H, F, Cl, I, $-CN$, o $-CH_3$;

R_4 es H, F, $-OH$, $-O$(alquilo C_{1-4}), $-O$(alquil C_{1-4})-O-

(alquilo C_{1-2}), $-O(CH_2)_{1-3}$(fenilo), $-O(CH_2)_{1-3}$(metoxifenilo), o $-O(CH_2)_{1-3}$(morfolinilo);

R_5 es H, F, Cl, o $-CH_3$;

R_6 es H, F, Cl, $-CF_3$, o alcoxi C_{1-3};

cada R_{6a} es, de modo independiente, H o F;

R_7, en cada aparición, es, de modo independiente, H, alquilo C_{1-4}, o ciclopropilo;

R_8 es H o alquilo C_{1-4};

R_9 es $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv CH$, o $-C\equiv CCH_3$;

R_{10}, en cada aparición, es, de modo independiente, H o $-CH_3$;

R_{11} es F, Cl, -CN, $-CF_3$, o alcoxi C_{1-3}; y

R_{12} es F, Cl, -CN, $-CF_3$, o alcoxi C_{1-3}.

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó una de sus sales, caracterizado porque:

R_3 es H, F, o Cl;

R_4 es H, F, -OH, -O(alquilo C_{1-2}), $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2$(fenilo), $-OCH_2$(metoxifenilo), o $-OCH_2CH_2$(morfolinilo);

R_5 es H, F, o $-CH_3$;

R_6 es H o F;

R_7 es H o alquilo C_{1-3};

R_8 es H o $-CH_3$;

R_9 es $-CH=CH_2$ o $-C\equiv CCH_3$;

Q_1 es $-N(CH_3)C(O)CH=CH_2$, $-N(CH_3)S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)NHCH_2CN$, $-C(CH_3)_2NHS(O)_2CH=CH_2$, $-CH_2NHC(O)CH=CH_2$, $-CH_2NHS(O)_2CH=CH_2$, -

$NHC(O)CH_2CN$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH=CH_2$, $-NHC(O)C(CH_3)=CH_2$, $-NHC(O)CH=C(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH=CHCH_3$, $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, -NHC(O)(ciclohexenilo), -NHC(O)(ciclopropilo), -NHC(O)(cianociclopropilo), $-NHS(O)_2CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-CH=C(CN)S(O)_2CH_3$, -NH(diclorotriazinilo), -NH(fluoroquinazolin-4-il), 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo, o un grupo cíclico seleccionado de 1*H*-pirrol-2(5*H*)-on-1-ilo, isoindolin-1-on-2-ilo, quinazolin-4(3*H*)-on-3-ilo, y quinazolin-2,4(1*H*, 3*H*)-dion-3-ilo, cada grupo cíclico sustituido con cero a dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de F, Cl, $-CH_3$, -CN, y $-OCH_3$; y

Q_2 es -CN, $-C(O)CH=CH_2$, $-S(O)_2CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CH$, $-C(O)C\equiv CCH_3$, $-C(O)C\equiv CCH_2CH_3$, $-C(O)C\equiv CCH_2CH_2CH_3$, $-C(O)C\equiv C(CH_3)_2OH$, $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$, $-C(O)C\equiv C$(ciclopropilo), o $-C(O)C\equiv C$(fenilo).

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque:

X es CR_4.

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque:

Q_1 es $-NR_7Q_2$, $-CR_{10}R_{10}NR_7Q_2$, $-S(O)_2CH=CR_{10}R_{10}$, $-NR_7$(diclorotriazinilo), 1*H*-pirrol-2(5*H*)-on-1-ilo, o 3-metilenpirrolidin-2-on-1-ilo;

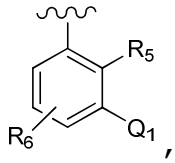
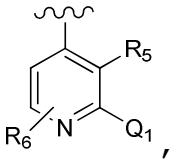
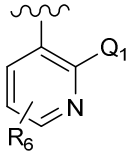
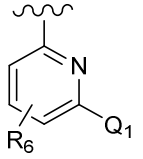
Q_2 es -CN, -C(O)(cicloalquenilo C_{5-6}), $-C(O)CH=CHR_{10}$, $-C(O)CR_{10}=CH_2$, $-C(O)CR_{10}=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C\equiv CR_7$, -

$C(O)C\equiv C$(hidroxialquilo C_{1-3}), $-C(O)C\equiv C$(fenilo), $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$, o $-S(O)_2CH=CH_2$;

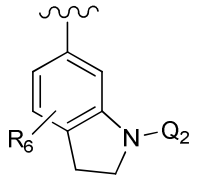
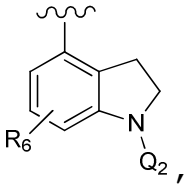
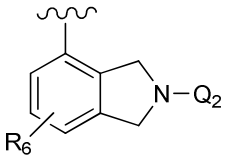
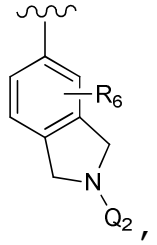
R_3 es H, F, o Cl; y

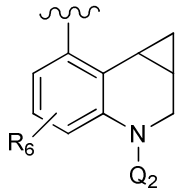
R_4 es H o F.

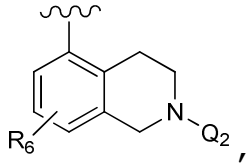
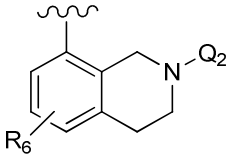
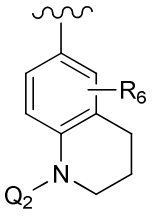
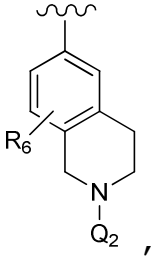
5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque A es:

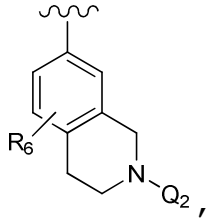
 ,  ,  , o  .

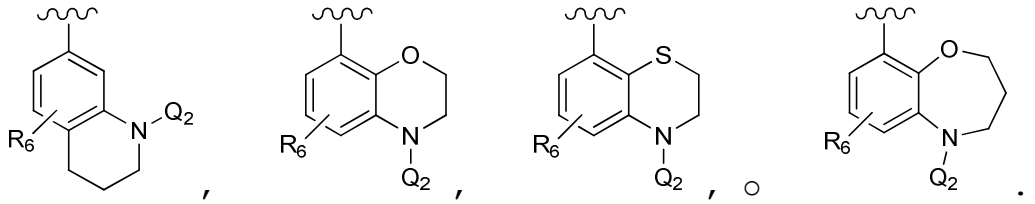
6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque A es:

 ,  ,  ,  ,

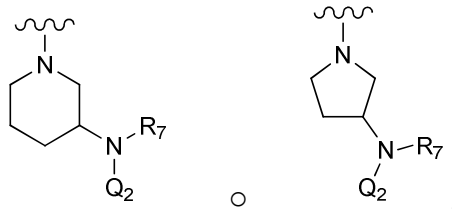
 ,

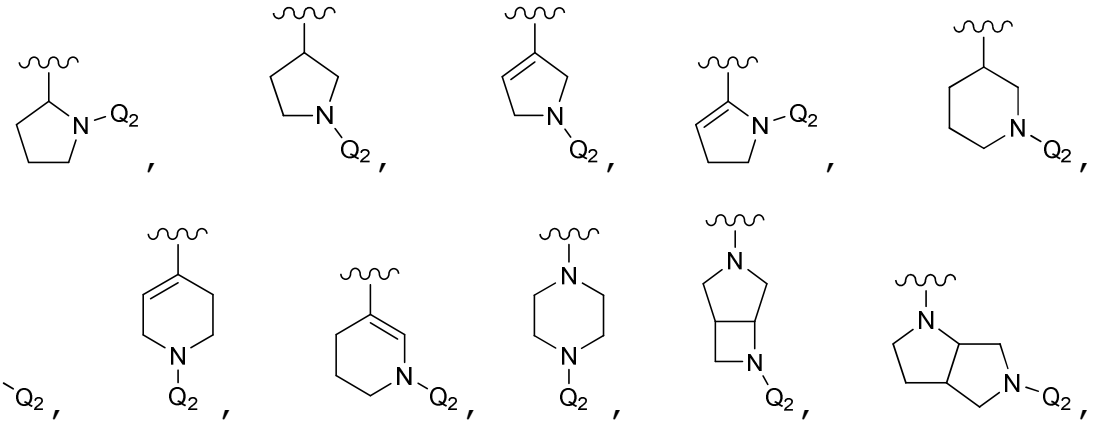
 ,  ,  ,  ,

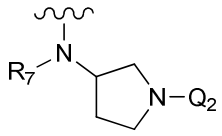
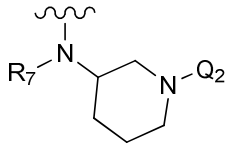
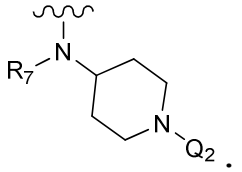




7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque A es:

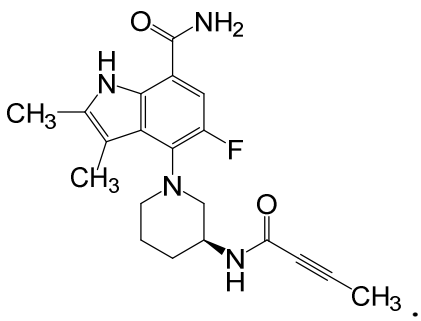
(i)  ;

(ii) 

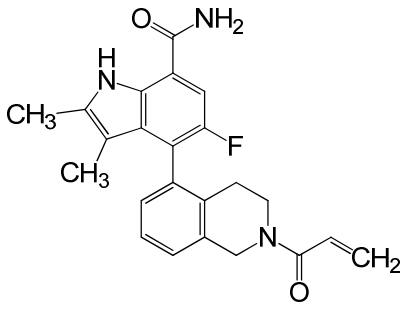
(iii)  ,  , o  .

8. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque A es $-CHR_8$(piridinilo) en donde cada piridinilo está sustituido con R_6 y R_9.

9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:

 .

10. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:

 .

11. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque el compuesto se selecciona de: 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (1); 2,3-dimetil-4-(3-

(vinilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (2); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (3); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (4); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (5); (*E*)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (6); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (7); (*E*)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (8); (*E*)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (9); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(3-metilbut-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (10); 2-metil-4-(2-metil-3-(3-metilbut-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (11); 3-metil-4-(2-metil-3-(3-metilbut-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (12); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-propionamidofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (13); 4-(3-(ciclopropancarboxamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (14); 4-(3-(1-cianociclopropancarboxamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (15); (*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (16); 4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (17); 4-(3-(ciclohex-1-enecarboxamido)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (18); 4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (19); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-

indol-7-carboxamida (20); 4-(3-((cianometil)carbamoil)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (21); 4-(3-acrilamidofenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (22); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (23); 3-metil-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (24); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (25); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (26); 5-cloro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (27); 3-metil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (28); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (29); 3-metil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (30); 3-metil-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (31); 4-(2-fluoro-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (32); 3-metil-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (33); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (34); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(3-metilen-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (35); 2,3-dimetil-4-(3-(3-metilen-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (36); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(3-metil-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (37); 4-(1-

acriloilindolin-6-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (38); 2,3-dimetil-4-(1-(vinilsulfonil)indolin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (39); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamidometil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (40); 4-(3-(acrilamidometil)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (41); 2,3-dimetil-4-(3-(2-(vinilsulfonamido)propan-2-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (42); 4-(2-acrilamidopiridin-4-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (43); 4-(2-acrilamidopiridin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (44); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (45); 4-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (46); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (47); 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (48); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (49); 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (50); 4-(3-((5-fluoroquinazolin-4-il)amino)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (51); 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (52); 4-(3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (53); 4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (54); 4-(3-(6-cloro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida

(55); 4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (56); 4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (57); 4-(3-(6-ciano-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (58); 3-metil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (59); 2-metil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (60); 6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (61); 4-(3-(8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (62); 4-(3-(6-ciano-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (63); 4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (64); 4-(3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (65); 4-(3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-6-((4-metoxibencil)oxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (66); 4-(3-(8-fluoro-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (67); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (68); 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (69); 4-(3-(2-ciano-2-

(metilsulfonil)vinil)fenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (70); 6-hidroxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (71); 6-etoxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (72); 6-metoxi-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (73); 6-(benciloxi)-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (74); 2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-6-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-indol-7-carboxamida (75); 6-(2-metoxietoxi)-2,3-dimetil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (76); 4-(3-((4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilfenil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (77); (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilacrilamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (78); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (79); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (80); (*R*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (81); 4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (82); 4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (83); (*S*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (84); (*R*)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (85); 4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-

indol-7-carboxamida (86); (*R*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (87); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (88); (*S*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (89); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (90); 4-((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (91); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (92); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (93); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (94); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (95); (*S*)-4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)(metil)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (96); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (97); *cis*-4-(5-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (98); 4-(1-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (99); (*S*)-4-(3-acrilamidopirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (100); 4-(2-acriloilisoindolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (101); (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-

carboxamida (102); (*RS*)-2,3-dimetil-4-((1-propioloilpirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (103); (*RS*)-4-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (104); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilpropiolamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (105); 2,3-dimetil-4-((1-propioloilpiperidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (106); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (107); 2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (108); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(3-fenilpropiolamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (109); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(3-(trimetilsilil)propiolamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (110); (*S*)-4-(3-(4-hidroxi-4-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (111); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido) piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (112); (*S*)-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (113); 2,3-dimetil-4-((1-propioloilpiperidin-4-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (114); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (115); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (116); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (117); (*R*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-

7-carboxamida (118); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopirrolidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (119); (*R*)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (120); 4-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (121); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (122); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (123); (*S*,*E*)-4-((1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)amino)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (124); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (125); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(pent-2-inamido) piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (126); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilpent-2-inamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (127); (*S*)-5-fluoro-4-(3-(hex-2-inamido)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (128); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (129); (*S*)-4-(3-(*N*-etilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (130); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (131); (*RS*)-4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (132); (*RS*)-4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (133); 4-(2-(but-2-

inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (134); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (135); (*S*)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido) piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (136); 4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (137); (*RS*)-2,3-dimetil-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (138); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (139); 2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)pirrolidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (140); (*S*)-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (141); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)pirrolidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (142); (*R*)-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (143); 2,3-dimetil-4-((1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida (144); 2,3-dimetil-4-(4-(vinilsulfonil)piperazin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (145); (*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-(vinilsulfonamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (146); (*S*)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (147); 4-(1-cianopiperidin-3-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (148); 4-(1-cianopirrolidin-3-il)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (149); (*S*)-4-(3-cianamidopiperidin-1-il)-

5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (150); 4-((1-cianopiperidin-4-il)amino)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (151); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (152); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (153 y 154); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (155 y 156); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (157 y 158); *cis*-4-(1-acriloilhexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (159 y 160); *cis*-4-(3-acriloil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[*c*]quinolin-7-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (161 a164); 4-(5-acriloilhexahidropirrolo [3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (165 y 166); 4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (167 y 168); 4-(2-acriloil-4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, diastereómeros simples (169 a172); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros

simples (173 y 174); 4-(5-(but-2-inoil) hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (175 y 176); 4-(1-(but-2-inoil)hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (177 y 178); *cis*-4-(1-cianohexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(2*H*)-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (179 y 180); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (181); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (182); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(1-(6-vinilpiridin-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (183 y 184); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (185); (*RS*)-4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (186); 4-(5-acriloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (187 y 188); (*RS*)-4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (189); 4-(2-acriloil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (190 y 191); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (192); (*RS*)-4-(1-acriloilindolin-4-il)-5-fluoro-

2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (193); (*RS*)-4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (194); 4-(4-acriloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (195 y 196); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida (197); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (198 y 199); (*S*)-4-(3-(N-ciclopropilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (200); 4-(4-(but-2-inoil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (201); 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (202); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (203); (RS)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (204); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (205 y 206); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (207); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (208); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (209); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-ciclopropil-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (210 y 211); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (212); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (213 y 214); (*RS*)-4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (215); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (216); (*RS*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (217); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida, enantiómeros simples (218 y 219); (*RS*)-4-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (220); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (221); 5-fluoro-4-((5-fluoro-6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (222); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (223); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-yodo-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (224); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-

c]piridin-7-carboxamida (225); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (226); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,5-trimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-carboxamida (227 y 228); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-ciano-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (229); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (230); 4-(2-acriloil-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (231 y 232); 4-(1-acriloil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (233); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (234); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (235); 4-(1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (236); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (237); 4-(1-(but-2-inoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (238); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, racemato (239); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero A (240); 4-(2-

acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (241); (S)-5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-propiolamidopiperidin-1-il)-1H-indol-7-carboxamida (242); (R)-4-(3-(but-2-inamido) piperidin-1-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (243); 4-(6-acriloil-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (244); 4-(6-(but-2-inoil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (245); 4-(7-acriloil-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (246); 4-(7-(but-2-inoil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (247); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(2-vinilpiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (248); 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-1H-indol-7-carboxamida (249); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (250); 4-(1-acriloilpirrolidin-2-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (251); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (252); 5-fluoro-2,3-dimetil-4-(3-vinil-5,6-dihidroisoquinolin-8-il)-1H-indol-7-carboxamida (253); 4-(1-(but-2-inoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (254); 4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-

7-carboxamida (255); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxamida (256); 4-((1-acriloilpiperidin-4-iliden)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (257); 4-((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (258); 4-((1-acriloilpirrolidin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (259); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (260); 4-((1-(but-2-inoil)piperidin-4-iliden)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (261); 4-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)metil)-5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (262); 5-fluoro-4-(3-fluoro-2-vinilpiridin-4-il)-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (263); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida, atropisómero B (264); y 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-cloro-2,3-dimetil-1H-indol-7-carboxamida (265).

12. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la manufactura de un

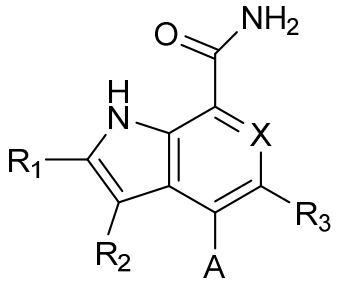
medicamento para el tratamiento de la enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria crónica.

14. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usarse en terapia en el tratamiento de la enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria crónica.

15. Compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria crónica se selecciona de lupus eritematosa sistémico (SLE), artritis reumatoidea, esclerosis múltiple (MS), y síndrome de Sjögren.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se revelan los compuestos de la fórmula (I):



(I)

o una de sus sales, en donde: X es CR_4 o N; R_1, R_2, R_3, R_4 y A se definen en la presente. También se revelan métodos de uso de tales compuestos como inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. Estos compuestos son de utilidad en el tratamiento, prevención o lentificación de la progresión de enfermedades o trastornos en una variedad de áreas terapéuticas, tales como enfermedades autoinmunes y enfermedad vascular.