

DERIVADOS HALOALILAMINA INDOL Y AZAINDOL COMO INHIBIDORES DE LISIL-OXIDASAS Y SUS USOS

Campo Técnico

[1] La presente invención se relaciona con nuevos compuestos que tienen la capacidad para inhibir determinadas enzimas amina oxidasa. Estos compuestos son de utilidad para el tratamiento de una variedad de indicaciones, por ejemplo, fibrosis, cáncer y/o angiogénesis en sujetos humanos así como en mascotas y ganado. Además, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como varios de sus usos.

Antecedentes

[2] Se ha relacionado una familia de cinco enzimas estrechamente relacionadas con una enfermedad fibrótica y con cánceres metastásicos. Las enzimas están relacionadas con la lisil-oxidasa (LOX), el primer miembro de la familia que fuera descrito, y con cuatro enzimas estrechamente relacionadas, LOX tipo 1 (LOXL1), LOXL2, LOXL3 y LOXL4 (Kagan H. M. y Li W., *Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell*; *J Cell Biochem* 2003; 88: 660-672). Las isoenzimas lisil-oxidasa son amina oxidasas dependientes de cobre que inician el entrecruzamiento covalente de colágeno y elastina. Una función importante de las isoenzimas lisil-oxidasa consiste en facilitar el entrecruzamiento de colágeno y elastina mediante la desaminación oxidativa de las cadenas laterales de los aminoácidos lisina e hidroxilisina en aldehídos que reaccionan espontáneamente con los residuos vecinos. Las hebras entrecruzadas resultantes contribuyen a la estabilidad de la matriz extracelular (ECM). La actividad lisil-oxidasa es esencial para mantener las características de tracción y elásticas de los tejidos conectivos de los sistemas esquelético, pulmonar y cardiovascular, entre otros. La

biosíntesis de LOX está bien comprendida; la proteína se sintetiza como una pre-proLOX que sufre una serie de modificaciones de postraducción para dar una proenzima de 50 kDa que es secretada hacia el entorno extracelular. Para LOX y LOXL1, la proteólisis por la proteína morfogenética ósea 1 (BMP-1) y otras proteinasas de procolágeno C libera la forma madura y activa. LOXL2, LOXL3 y LOXL4 contienen dominios de proteínas ricas en cisteínas del receptor secuestrante y son secretadas directamente como formas activas.

- [3] Las isoenzimas lisil-oxidasa pertenecen a un grupo más grande de amina oxidasas que incluyen oxidasas dependientes de flavina y dependientes de cobre que se describen por la naturaleza del cofactor catalítico. Las enzimas dependientes de flavina incluyen la monoamina oxidasa-A (MAO-A), MAO-B, la poliamina oxidasa y la lisina desmetilasa (LSD1), y las enzimas dependientes de cobre incluyen la amina oxidasa sensible a semicarbazida (proteína de adhesión vascular 1, SSAO/VAP-1), la amina oxidasa retinal, la diamina oxidasa y las isoenzimas lisil-oxidasa. Las amina oxidasas dependientes de cobre tienen un segundo cofactor que varía ligeramente de una enzima a otra. En SSAO/VAP-1 es un residuo tirosina oxidado (TPQ, oxidado en una quinona), en tanto en las isoenzimas lisil-oxidasa el TPQ fue procesado adicionalmente mediante la adición de un residuo lisina cercano (para formar LTQ); véase Kagan, H. M. y Li, W., *Lysyl oxidase: Properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell*; *J Cell Biochem* 2003; 88: 660-672.
- [4] Dado que las isoenzimas lisil-oxidasa presentan diferentes patrones de expresión *in vivo* es probable que algunas isoenzimas específicas tendrán funciones biológicas específicas. Se han identificado formas catalíticamente activas de LOX en los compartimentos citosólico y nuclear lo cual sugiere la existencia de roles no definidos de LOX en la homeostasis celular. Actualmente están en camino investigaciones significativas para definir estos roles. La propia LOX, por ejemplo, cumple un importante rol en la transición de epitelio a mesénquima (EMT), la migración celular, la

adhesión celular, la transformación y la regulación de genes. Se han asociados diferentes patrones de expresión/actividad de LOX con distintos procesos patológicos que incluyen enfermedades fibróticas, mal de Alzheimer y otros procesos neurodegenerativos, así como el progreso y la metástasis de tumores. Véase, por ejemplo, Woznick, A.R., et al., *Lysyl oxidase expression in bronchogenic carcinoma*; *Am J Surg* 2005; 189: 297-301. Las formas catalíticamente activas de LOXL2 también se han encontrado en el núcleo (*J Biol Chem.*, 2013; 288: 30000-30008) y pueden desaminar la lisina 4 en histona H3 (*Mol Cell* 2012 46: 369-376).

- [5] El reemplazo dirigido de células muertas o dañadas por tejido conectivo después de una lesión representa un mecanismo de supervivencia que está conservado a lo largo de la evolución y parece ser más pronunciado en los humanos al cumplir un rol valioso después de una lesión traumática, una infección o enfermedades. La formación de cicatrices progresiva puede tener lugar después de más lesiones crónicas y/o repetidas que causan una función deteriorada en partes o todo el órgano afectado. Una variedad de causas, tales como infecciones crónicas, exposición crónica al alcohol y otras toxinas, reacciones autoinmunes y alérgicas o radio y quimioterapias, puede conducir a una fibrosis. Por ello, este proceso patológico puede tener lugar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo y, típicamente, es el resultado de situaciones que persisten por varias semanas o meses durante las cuales la inflamación, la destrucción y reparación de tejidos tienen lugar de manera simultánea. En este escenario, la fibrosis afecta con mayor frecuencia a los pulmones, el hígado, la piel y los riñones.
- [6] La fibrosis hepática se produce como una complicación de la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, el alcoholismo, la esquistosomiasis, la hepatitis viral, la obstrucción de los conductos biliares, la exposición a toxinas y los trastornos metabólicos. La fibrosis hepática se caracteriza por la acumulación de matriz extracelular que se puede distinguir cualitativamente de la que se produce en el hígado normal. Esta fibrosis puede progresar en una cirrosis, insuficiencia hepática, cáncer y

eventualmente la muerte. Se puede consultar una revisión de ello en Kagan, H. M. *Lysyl oxidase: Mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis: Pathology – Research and Practice* 1994; 190: 910-919.

- [7] Los tejidos fibróticos se pueden acumular en el corazón y los vasos sanguíneos como resultado de hipertensión, enfermedad cardíaca hipertensiva, aterosclerosis e infarto de miocardio, donde la acumulación de la matriz extracelular o la deposición fibrótica da como resultado un endurecimiento de la vasculatura y un endurecimiento del propio tejido cardíaco. Véase López, B., et al., *Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects; Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H1-H9.
- [8] Se ha demostrado una fuerte asociación entre la fibrosis y una mayor actividad lisil-oxidasa. Por ejemplo, en la fibrosis hepática experimental en rata (Siegel, R. C., Chen, K. H. y Acquiar, J. M, *Biochemical and immunochemical study of lysyl oxidase in experimental hepatic fibrosis in the rat; Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 2945-2949), en modelos de fibrosis de pulmón (Counts, D. F., et al., *Collagen lysyl oxidase activity in the lung decreases during bleomycin-induced lung fibrosis; J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 675-678) en la fibrosis arterial (Kagan, H. M., Raghavan, J. y Hollander, W., *Changes in aortic lysyl oxidase activity in diet-induced atherosclerosis in the rabbit; Arteriosclerosis* 1981; 1: 287-291), en la fibrosis dérmica (Chanoki, M., et al., *Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma; Br J Dermatol* 1995; 133: 710-715) y en la fibrosis renal inducida por adriamicina en rata (Di Donato, A., et al., *Lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during chronic adriamycin nephropathy; Nephron* 1997; 76: 192-200). En estos modelos experimentales de enfermedades humanas, los aumentos más impactantes en la actividad enzimática se observan en el modelo en rata de fibrosis hepática inducida por CCl₄. En estos estudios, el bajo nivel de actividad enzimática en el hígado sano aumentó 15 a 30 veces en los hígados fibróticos. La razón de esta inhibición consistente y fuerte de la fibrosis por

los bloqueantes de la isoenzima lisil-oxidasas es que la falta de actividad de entrecruzamiento vuelve al colágeno susceptible a las metaloproteinasas de la matriz y causa su degradación. Por ende, cualquier tipo de fibrosis debería revertirse mediante el tratamiento con los inhibidores de isoenzimas de lisil-oxidasas. En humanos, también hay una asociación significativa entre la actividad lisil-oxidasas medida en el plasma y el progreso de la fibrosis hepática. El nivel de actividad lisil-oxidasas normalmente es despreciable en el suero de sujetos sanos, pero está aumentado significativamente en LA hepatitis crónica activa y aún más en la cirrosis, por lo cual la lisil-oxidasas podría servir como un marcador de la fibrosis interna.

- [9] El BAPN (β -aminopropionitrilo) es un inhibidor de la lisil-oxidasas no selectivo utilizado ampliamente. Desde la década de 1960, el BAPN se ha utilizado en estudios en animales (fundamentalmente rata, ratón y hámster) y ha sido eficaz para reducir el contenido de colágeno en varios modelos (por ejemplo, CCl_4 , bleomicina, cuarzo) y tejidos (por ejemplo, hígado, pulmón y dermis). Véase Kagan, H. M. y Li, W., *Lysyl oxidase: Properties, specificity and biological roles inside and outside of the cell*; *J Cell Biochem* 2003; 88: 660-672.
- [10] Las isoenzimas de lisil-oxidasas están altamente reguladas por el Factor inducido por hipoxia 1α (HIF- 1α) y TGF- β , los dos factores de crecimiento más importantes que causan fibrosis (Halberg et al., *Hypoxia-inducible factor 1α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue*; *Cell Biol* 2009; 29: 4467-4483). El entrecruzamiento de colágeno se produce en cada tipo de fibrosis, por ende se podría utilizar un inhibidor de la isoenzima lisil-oxidasas en la fibrosis pulmonar idiopática, escleroderma, fibrosis renal o hepática. Las isoenzimas lisil-oxidasas no sólo están involucradas en el entrecruzamiento de elastina y colágeno durante la cicatrización de heridas y la fibrosis sino que también regulan el movimiento celular y la transducción de señales. Su función intracelular e intranuclear está asociada con la regulación de genes y puede conducir a tumorigénesis y progreso de tumores (Siddikiuzzaman, Grace, V. M y Guruvayoorappan, C., *Lysyl*

oxidase: a potential target for cancer therapy; Inflammapharmacol 2011; 19: 117-129). Se ha descrito una expresión disminuida y aumentada de las isoenzimas de lisil-oxidasa en tejidos tumorales y líneas de células cancerosas, lo cual sugiere un rol doble para las isoenzimas de lisil-oxidasa y el propéptido LOX como un gen promotor de metástasis, así como un gen supresor de tumores.

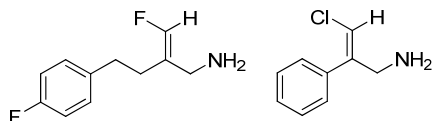
- [11] Hasta la fecha, se ha observado un aumento en el ARNm y/o las proteínas de las isoenzimas de lisil-oxidasa en líneas celulares de cáncer del SNC, de mama, carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, prostático, de células renales de células claras y de pulmón, y en líneas celulares de melanoma y osteosarcoma. Se han observado correlaciones clínicas estadísticamente significativas entre la expresión de las isoenzimas lisil-oxidasa y el progreso de tumores en carcinomas de mama, de células escamosas de cabeza y cuello, prostático y de células renales de células claras. El rol de las isoenzimas de lisil-oxidasa en el progreso tumoral se ha estudiado más extensamente en el cáncer de mama usando modelos de migración/invasión *in vitro* y en modelos en ratones de tumorigénesis y metástasis *in vivo*. La mayor expresión de isoenzimas de lisil-oxidasa se encontró en pacientes hipóxicos, y se asoció con un estado del receptor de estrógenos negativo (ER-), una menor supervivencia general en pacientes ER- y pacientes de nodo negativo quienes no recibieron un tratamiento sistémico con adyuvante, así como una supervivencia más breve sin metástasis en pacientes ER- y en pacientes de nodo negativo. Se demostró que la expresión del ARNm de las isoenzimas de lisil-oxidasa estaba aumentada en las líneas celulares invasivas y metastásicas (MDA-MB-231 y Hs578T), así como en las líneas celulares de cáncer de mama más agresivas y tejidos metastásicos distantes en comparación con los tejidos del cáncer primario.
- [12] En los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, la mayor expresión de la isoenzima lisil-oxidasa se encontró en asociación con CA-IX, un marcador de hipoxia, y estaba asociada con una menor supervivencia

específica del cáncer, una menor supervivencia global y una menor supervivencia sin metástasis. En los carcinomas de células escamosas orales, estaba aumentada la expresión del ARNm de la isoenzima lisil-oxidasa en comparación con la mucosa normal.

- [13] La determinación del perfil de expresión genética de los gliomas permitió identificar una sobreexpresión de isoenzimas de lisil-oxidasa como parte de una signature molecular indicativa de invasión y está asociada con tumores de grado más alto que se correlacionan fuertemente con una supervivencia pobre de los pacientes. La expresión de las proteínas de isoenzimas de lisil-oxidasa estaba aumentada en los tejidos de glioblastoma y astrocitoma, y en células de astrocitoma cultivadas U343 y U251 invasivas.
- [14] En los tejidos, estaba aumentada la expresión del ARNm de isoenzimas de lisil-oxidasa en el cáncer de próstata en comparación con una hipertrofia prostática benigna, correlacionada con la calificación de Gleason, y asociada tanto con un grado alto como con un tiempo breve hasta la recurrencia (Stewart, G. D., et al., *Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score*; *Oncol Rep* 2008; 20: 1561-1567).
- [15] Se detectó un aumento de la expresión del ARNm de las isoenzimas de lisil-oxidasa en líneas celulares y tejidos de carcinoma de células renales (RCC). También se demostró una expresión aumentada las isoenzimas de lisil-oxidasa en el RCC de células claras. Aún más, la sobreexpresión de LOX se observaba preferencialmente en el RCC de células claras en comparación con RCC/ontocitomas claros y granulares mixtos, granulares, oxífilos, tubulopapilares y cromófbos. En el RCC de células claras, el hábito de fumar estaba asociado con desequilibrios en el cromosoma 5q23.1, donde se localiza el gen LOX, y puede involucrar la duplicación del gen.
- [16] Se demostró una mayor invasión *in vitro* de células SiHa de cáncer de cuello de útero en condiciones hipóxicas/anóxicas; esto fue reprimido por inhibición de la actividad extracelular de lisil-oxidasas catalíticamente

activas mediante tratamiento con BAPN, así como oligos LOX antisentido, anticuerpos anti-LOX, ARNhp de LOX o un quelador de cobre extracelular.

- [17] En la literatura científica y de patentes se describen inhibidores de moléculas pequeñas de isoenzimas de lisil-oxidasa y anticuerpos anti-LOX y anti-LOXL2 que tienen efectos terapéuticos en modelos en animales de fibrosis y metástasis de cáncer. También se ha informado que algunos inhibidores de MAO conocidos inhiben las isoenzimas de lisil-oxidasa (por ejemplo, el inhibidor de MAO-B, Mofegilina, ilustrada más abajo). Este inhibidor es un miembro de la familia de haloalilaminas de inhibidores de MAO; el halógeno en Mofegilina es flúor. Los inhibidores de fluoroalilaminas se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 4.454.158. Hay patentes presentadas que reivindican fluoroalilaminas y cloroalilaminas, por ejemplo MDL72274 (ilustrado a continuación) como inhibidores de lisil-oxidasa (Patentes de los EE.UU. N°: 4.943.593; 4.965.288; 5.021.456; 5.059.714; 5.182.297; 5.252.608). Muchos de los compuestos reivindicados en estas patentes también se describen como potentes inhibidores de MAO-B y SSAO/VAP-1.



Mofegilina

MDL72274.

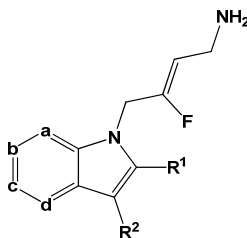
- [18] En la Patente de los EE.UU. N°: 4.699.928 se describen inhibidores adicionales de fluoroalilaminas. Se pueden consultar otros ejemplos relacionados estructuralmente con la Mofegilina en WO 2007/120528.
- [19] WO 2009/066152 divulga una familia de 3-haloalilaminas 3-sustituidas que son inhibidores de SSAO/VAP-1 y son de utilidad en el tratamiento de una variedad de indicaciones, que incluyen enfermedades inflamatorias. Ninguno de estos documentos divulga específicamente los compuestos de fluoroalilamina de la Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

[20] Se han divulgado anticuerpos contra LOX y LOXL2 en US 2009/0053224 con métodos para aplicaciones de diagnóstico y terapéuticos. Los anticuerpos anti-LOX y anti-LOXL2 se pueden usar para identificar y tratar afecciones tales como una afección fibrótica, la angiogénesis, o para prevenir la transición de un estado de célula epitelial a un estado de célula mesenquimática: US 2011/0044907.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

[21] La presente invención provee compuestos de fluoroalilamina sustituidos que inhiben la lisil-oxidasa (LOX), la lisil-oxidasa tipo 2 (LOXL2) y otras isoenzimas lisil-oxidasa. Sorprendentemente, la modificación de las estructuras 3-fluoroalilamina 3-sustituidas que se describieron previamente han conducido al descubrimiento de nuevos compuestos que son inhibidores potentes de las isoenzimas LOX y LOXL humanas. Además, algunos de estos compuestos nuevos también inhiben selectivamente algunas isoenzimas LOX y LOXL con respecto a las otras enzimas de la familia de las amina oxidasas.

[22] Un primer aspecto de la invención provee un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica, solvato, forma tautomérica o profármaco del mismo; donde:

a es N o CR³;

b es N o CR⁴;

c es N o CR⁵;

d es N o CR⁶;

y entre 0 y 2 de a, b, c y d son N;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -NR⁹C(O)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R² es arilo o heteroarilo; donde cada R² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹²;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, tetrazol y oxadiazol; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆alquilo, y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un

alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; y

R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹ y -S(O₂)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃.

[23] Un segundo aspecto de la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[24] Un tercer aspecto de la invención provee un método para inhibir la actividad amina oxidasa de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención,

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

[25] Un cuarto aspecto de la invención provee un método para tratar una condición asociada con una proteína LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

[26] Un quinto aspecto de la invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para tratar una condición asociada con una proteína LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4.

[27] Un sexto aspecto de la invención provee un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una condición asociada con una proteína LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4.

[28] En una forma de realización de los métodos y usos de la presente invención, la condición se selecciona entre un trastorno de hígado, un trastorno de riñón, una enfermedad cardiovascular, fibrosis, cáncer y angiogénesis.

[29] En la presente se contempla una terapia combinada en la cual los

métodos además comprenden coadministrar agentes terapéuticos adicionales que se usan para el tratamiento de trastornos de hígado, trastornos de riñón, enfermedades cardiovasculares, cáncer, fibrosis, angiogénesis e inflamación.

Definiciones

- [30] A continuación se describen algunas definiciones que pueden ser de utilidad en la comprensión de la descripción de la presente invención. Se interpretarán como definiciones generales y no deberían limitar en modo alguno el alcance de la presente invención a dichos términos solamente, sino que se describen para una mejor comprensión de la siguiente descripción.
- [31] A menos que el contexto requiera de otra manera o que específicamente se defina lo contrario, los números enteros, pasos o elementos de la invención indicados en la presente como números, pasos o elementos individuales abarcan claramente ambas formas singular y plural de los números enteros, pasos o elementos indicados.
- [32] En toda esta Descripción, a menos que el contexto indique lo contrario, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implicará la inclusión de un paso o elemento o número entero o grupo de pasos o elementos o números enteros definidos pero no la exclusión de ningún otro paso o elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros. Por consiguiente, en el contexto de esta Descripción, el término "que comprende" significa "que incluye principalmente, pero no necesariamente de manera exclusiva".
- [33] Los especialistas en el arte podrán apreciar que la invención que se

describe en la presente es susceptible a variaciones y modificaciones distintas de las que se describen específicamente. Se comprenderá que la invención incluye todas dichas variaciones y modificaciones. La invención también incluye todos los pasos, características, composiciones y compuestos a los cuales se hace referencia o que se indican en esta memoria descriptiva, de manera individual o colectiva, y cualquiera y todas las combinaciones o cualesquiera dos o más de dichos pasos o características.

[34] Según se usa en la presente, el término "alquilo" incluye dentro de su significado radicales de hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada, monovalentes ("alquilo") y divalentes ("alquilenos") que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de cadena lineal o ramificada está unido en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable. Por ejemplo, el término alquilo incluye, pero en un sentido no taxativo, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, isobutilo, ter-butilo, amilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo y semejantes.

[35] El término "alcoxi" o "alquiloxi", según se usa en la presente, se refiere a grupos alquiloxi de cadena lineal o ramificada (es decir, O-alquilo), en donde el alquilo es como se definió precedentemente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

[36] El término "cicloalquilo", según se usa en la presente incluye en su

significado análogos monovalentes (“cicloalquilo”) y divalentes (“cicloalquileno”) saturados, monocíclicos, bicíclicos, policíclicos o fusionados. En el contexto de la presente divulgación, el grupo cicloalquilo puede tener entre 3 y 10 átomos de carbono. En el contexto de la presente divulgación, el grupo cicloalquilo también puede tener entre 3 y 7 átomos de carbono. Un análogo fusionado de un cicloalquilo significa un anillo monocíclico fusionado a un grupo arilo o heteroarilo en el cual el punto de unión se encuentra sobre la porción no aromática. Los ejemplos de cicloalquilos y análogos fusionados de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, indanilo, adamantilo y semejantes.

[37] El término “arilo” o sus variantes, tal como “arileno”, según se usa en la presente, se refiere a análogos monovalentes (“arilo”) y divalentes (“arileno”) individuales, polinucleares, conjugados y fusionados de hidrocarburos aromáticos que tienen entre 6 y 10 átomos de carbono. Un análogo fusionado de arilo significa un grupo arilo fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico en el cual el punto de unión se encuentra sobre la porción aromática. Los ejemplos de arilo y análogos fusionados del mismo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzopiranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo y semejantes. Un “arilo sustituido” es un arilo que está sustituido de manera independiente, con uno o más, preferiblemente 1, 2 ó 3, sustituyentes, unidos por cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

[38] El término “alquilarilo”, según se usa en la presente, incluye en su

significado radicales de hidrocarburos aromáticos monovalentes (“arilo”) y divalentes (“arileno”), individuales, polinucleares, conjugados y fusionados, unidos a radicales alquileo de cadena lineal o ramificada saturados, divalentes. Los ejemplos de grupos de alquilarilo incluyen bencilo.

[39] El término “heteroarilo” y variantes tales como “grupo heteroaromático” o “heteroarileno”, según se usa en la presente, incluye en su significado radicales heteroaromáticos monovalentes (“heteroarilo”) y divalentes (“heteroarileno”), individuales, polinucleares, conjugados y fusionados que tienen entre 5 y 10 átomos, en donde entre 1 y 4 átomos del anillo, o entre 1 y 2 átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de manera independiente entre O, N, NH y S. Un heteroarilo también pretende incluir S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillos heteroarilo de tal modo que se produce un compuesto estable. El grupo heteroaromático puede ser un grupo de C₅₋₈ heteroaromático. Un análogo fusionado de un heteroarilo significa un grupo heteroarilo fusionado a un grupo cicloalquilo monocíclico o heterocíclico monocíclico en el cual el punto de unión se encuentra sobre la porción aromática. Los ejemplos de grupos heteroarilo, y análogos fusionados de los mismos, incluyen pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 2,2'-bipiridilo, fenantrolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo y semejantes. Un “heteroarilo que

contiene nitrógeno” se refiere a un heteroarilo en donde cualquiera de los heteroátomos es N. Un "heteroarilo sustituido" es un heteroarilo que está sustituido de manera independiente, con uno o más, preferiblemente 1, 2 ó 3, sustituyentes, unidos por cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable.

[40] El término “heterociclilo” y sus variantes tal como “heterocicloalquilo”, según se usa en la presente, incluye en su significado radicales de hidrocarburos monovalentes (“heterociclilo”) y divalentes (“heterociclileno”), saturados, monocíclicos, bicíclicos, policíclicos o fusionados que tienen entre 3 y 10 átomos del anillo, en donde entre 1 y 5, o entre 1 y 3, átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de manera independiente entre O, N, NH o S, en donde el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Un análogo fusionado de un heterociclilo significa un heterociclo monocíclico fusionado a un grupo arilo o heteroarilo en el cual el punto de unión se encuentra sobre la porción no aromática. El grupo heterociclilo puede ser un grupo C₃₋₈ heterociclilo. El grupo heterocicloalquilo puede ser C₃₋₆ heterociclilo. El grupo heterociclilo puede ser un grupo C₃₋₅ heterociclilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo y de análogos fusionados de los mismos incluyen aziridinilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihidroindolilo, quinuclidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y semejantes. El término también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2- o 4-piridonas unidas por medio del nitrógeno o de uracilos N-sustituídos.

- [41] El término “halógeno” o variantes tales como “haluro” o “halo”, según se usa en la presente se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- [42] El término “heteroátomo” o variantes tales como “hetero-” o “grupo hetero”, según se usa en la presente, se refiere a O, N, NH y S.
- [43] En general, el término “sustituido” se refiere a un grupo orgánico definido en la presente (por ejemplo, un grupo alquilo) en el cual una o más de las uniones a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo son reemplazados por una o más uniones a un átomo distinto de hidrógeno o de carbono. Los grupos sustituidos también incluyen grupos en los cuales una o más de las uniones a uno o más átomos de carbono o de hidrógeno son reemplazadas por una o más uniones, que incluyen enlaces dobles o triples, a un heteroátomo. Por consiguiente, un grupo sustituido estará sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se especifique de otra manera. En algunas formas de realización, un grupo sustituido está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes.
- [44] El término “opcionalmente sustituido”, según se usa en la presente, se refiere a que el grupo al cual hace referencia este puede no estar sustituido o que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalquinilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, tioalcoxi, alqueniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, NO₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂, nitroalquilo, nitroalquenilo, nitroalquinilo, nitroheterociclilo, alquilamino, dialquilamino, alquenilamina, alquinilamino, acilo, alquenoílo, alquinoílo, acilamino, diacilamino, aciloxi, alquilsulfoniloxi, heterocicloxi, heterocicloamino, haloheterocicloalquilo, alquilsulfenilo,

alquilcarboniloxi, alquiltio, aciltio, grupos que contienen fósforo tales como fosfono y fosfinilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, aralquilo, alquilheteroarilo, ciano, cianato, isocianato, CO_2H , $\text{CO}_2\text{alquilo}$, C(O)NH_2 , $-\text{C(O)NH}(\text{alquilo})$ y $-\text{C(O)N}(\text{alquilo})_2$. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquilo}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquenilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{haloalquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alcoxi}$, hidroxil(C_{1-6})alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{cicloalquilo}$, C(O)H , C(O)OH , NHC(O)H , $\text{NHC(O)C}_1\text{-C}_4\text{alquilo}$, $\text{C(O)C}_1\text{-C}_4\text{alquilo}$, NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_4\text{alquilo}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquilo})_2$, NO_2 , OH y CN . Los sustituyentes particularmente preferidos incluyen $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alcoxi}$, halógeno, OH , hidroxil(C_{1-3})alquilo (por ejemplo CH_2OH), $\text{C(O)C}_1\text{-C}_4\text{alquilo}$ (por ejemplo C(O)CH_3) y $\text{C}_1\text{-C}_3\text{haloalquilo}$ (por ejemplo CF_3 , CH_2CF_3). Otros sustituyentes opcionales preferidos incluyen halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{alquilo}$, $-\text{O-C}_1\text{-C}_3\text{alquilo}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ y $-\text{O-CF}_3$.

[45] El término “bioisótero” se refiere a un compuesto resultante del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos por otro átomo o grupo de átomos ampliamente similar. El objeto de un reemplazo bioisotérico consiste en crear un compuesto nuevo de propiedades biológicas similares al compuesto parental. El reemplazo bioisotérico puede ser de base fisicoquímica o topológica.

[46] La presente invención incluye en su alcance todas las formas estereoisoméricas e isoméricas de los compuestos divulgados en la presente, que incluyen todos los isómeros diastereoméricos, racematos, enantiómeros y mezclas de los mismos. También se comprenderá que los compuestos descritos mediante la Fórmula I pueden estar presentes como los isómeros E y Z, también conocidos como isómeros cis y trans. Por consiguiente, se comprenderá que la presente divulgación incluye, por

ejemplo, las formas *E*, *Z*, *cis*, *trans*, (R), (S), (L), (D), (+) y/o (-) de los compuestos, según corresponda en cada caso. Cuando no se indica estereoisomería específica para una estructura, se comprenderá que cualquiera y todos los isómeros posibles están incluidos. Los compuestos de la presente invención abarcan todos los isómeros de conformación. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en una o más formas tautoméricas, que incluyen tanto tautómeros individuales como mezclas de tautómeros. El alcance de la presente invención también incluye todos los polimorfos y formas cristalinas de los compuestos que se divulgan en la presente.

[47] La presente invención incluye en su alcance isótopos de diferentes átomos. Cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular representará cualquier isótopo estable de dicho átomo. Por consiguiente, se comprenderá que la presente divulgación incluye los isótopos deuterio y tritio del hidrógeno.

[48] Todas las referencias citadas en esta solicitud se incorporan específicamente y por completo como una referencia cruzada. La referencia a cualquiera de dichos documentos no debería considerarse como un reconocimiento que el documento forma parte del conocimiento común general o del arte anterior.

[49] En el contexto de esta descripción el término “administrar” y las variaciones de este término que incluyen “administra” y “administración”, incluye el contacto, la aplicación, el suministro o la provisión de un compuesto o una composición de la invención a un organismo o a la superficie mediante cualquier medio apropiado. En el contexto de esta

descripción, el término “tratamiento”, se refiere a cualquiera y todos los usos que permitan curar un estado de enfermedad o los síntomas del mismo, prevenir el establecimiento de la enfermedad, o que de otra manera puedan prevenir, impedir, retardar o revertir el progreso de la enfermedad o de otros síntomas indeseables de modo alguno.

[50] En el contexto de esta descripción, el término “cantidad eficaz” incluye en su significado una cantidad suficiente pero no tóxica de un compuesto o una composición de la invención para proporcionar un efecto deseado. Por consiguiente, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye en su significado una cantidad suficiente pero no tóxica de un compuesto o una composición de la invención para proporcionar el efecto terapéutico deseado. La cantidad exacta requerida varía entre un sujeto a otro dependiendo de factores tales como la especie bajo tratamiento, el sexo, la edad y la condición general del sujeto, la severidad de la condición tratada, el agente particular administrado, el modo de administración y semejantes. Por consiguiente, no es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, para cualquier caso dado, un especialista en el arte podrá determinar una "cantidad eficaz" apropiada usando tan solo una experimentación de rutina.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LA FIGURAS

[51] En la Figura 1 se muestra la capacidad del Compuesto 25 para reducir la fibrosis en un modelo en rata de fibrosis hepática.

[52] En la Figura 2 se muestra la capacidad del Compuesto 12 para reducir la fibrosis en un modelo en ratón de fibrosis de pulmón.

[53] En la Figura 3A-3C se muestra la capacidad del Compuesto 12 para

reducir la fibrosis y para mejorar la función renal en un modelo en ratón de fibrosis renal.

[54] En la Figura 4 se muestra la capacidad del Compuesto 12 para mejorar la función renal en un modelo en ratón de fibrosis renal.

[55] En la Figura 5 se muestra la capacidad del Compuesto 25 para reducir la fibrosis después de ligar las carótidas en un modelo en ratón de infarto de miocardio.

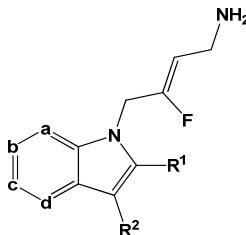
[56] En la Figura 6 se muestra la capacidad del Compuesto 112 para reducir la fibrosis hepática en un modelo de ratones STAM™.

[57] En las Figuras 7a y 7b se muestra la capacidad del Compuesto 112 para reducir la formación de colágeno entrecruzado en un modelo de focos fibroblásticos *in vitro* de fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

Descripción Detallada

[58] La presente invención se relaciona con derivados fluoroalilamina sustituidos que pueden inhibir la lisil-oxidasa (LOX), lisil-oxidasa tipo 2 (LOXL2) y otras isoenzimas lisil-oxidasa. En particular la presente invención se relaciona con derivados fluoroalilamina sustituidos con un grupo indol o azaindol.

[59] En particular la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I:



Fórmula I

o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, forma polimórfica, solvato, forma tautomérica o profármaco de los mismos; donde:

a es N o CR³;

b es N o CR⁴;

c es N o CR⁵;

d es N o CR⁶;

y entre 0 y 2 de a, b, c y d son N;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -NR⁹C(O)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R² es arilo o heteroarilo; donde cada R² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹²;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, tetrazol y oxadiazol; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆alquilo, y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o

ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; y

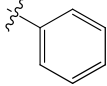
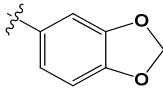
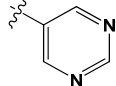
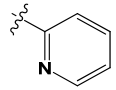
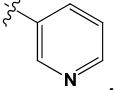
R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹ y -S(O₂)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃.

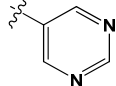
[60] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención ninguno de a, b, c y d es N y a es CR³, b es CR⁴, c es CR⁵ y d es CR⁶ de manera tal que los compuestos de fórmula I son derivados indol. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención uno de a, b, c y d es N de manera tal que los compuestos de fórmula I son derivados azaindol. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención a es N, b es CR⁴, c es CR⁵ y d es CR⁶. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención a es CR³, b es N, c es CR⁵ y d es CR⁶. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención a es CR³, b es CR⁴, c es N y d es CR⁶. En aun otra forma de realización de los compuestos de la presente invención a es CR³, b es CR⁴, c es CR⁵ y d es N. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención dos de a, b, c y d son N. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención a es CR³, b es CR⁴, c es N y d es N. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención a es CR³, b es N, c es CR⁵ y d es N. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención a es N, b es CR⁴, c es N y d es CR⁶. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención a es CR³, b es N, c es N y d es CR⁶. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención a es N, b es N, c es CR⁵ y d es CR⁶. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención a es N, b es CR⁴, c es CR⁵ y d es N.

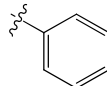
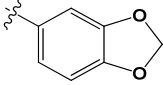
[61] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -NR⁹C(O)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃. En otra forma de

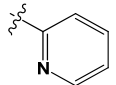
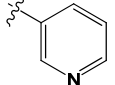
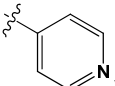
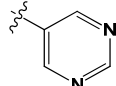
realización de los compuestos de la presente invención cada R^1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo, y $-C(O)NR^9R^{10}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención cada R^1 se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alquilo, y $-C(O)N(CH_3)_2$; donde cada C_{1-3} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-3} alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y $-OH$. En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxiisopropilo, cloro y $-C(O)N(CH_3)_2$. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y isopropilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R^1 es metilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^1 es isopropilo.

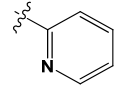
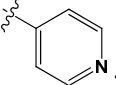
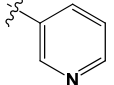
[62] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R^2 es arilo o heteroarilo donde cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} . En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} . En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^2 es fenilo sustituido con un R^{12} . En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R^2 es heteroarilo sustituido con uno o más R^{12} . En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^2 es heteroarilo sustituido con uno o más R^{12} . En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R^2 se

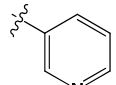
selecciona entre el grupo que consiste en fenilo , 1,3-benzodioxolilo , 2-piridinilo , 3-piridinilo , 4-piridinilo  y

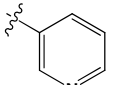
5-pirimidinilo ; donde cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} . En otra forma de realización de los compuestos de la

presente invención R^2 es fenilo  sustituido con un R^{12} o 1,3-benzodioxolilo . En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R^2 es un heteroarilo seleccionado

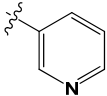
entre el grupo que consiste en 2-piridinilo , 3-piridinilo , 4-piridinilo  y 5-pirimidinilo ; donde cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} . En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^2 es un heteroarilo

seleccionado entre el grupo que consiste en 2-piridinilo , 3-piridinilo , y 4-piridinilo ; donde cada R^2 está sustituido con uno o dos R^{12} . En una forma de realización adicional de los compuestos de la

presente invención R^2 es 3-piridinilo  sustituido con uno o dos R^{12} . En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^2

es 3-piridinilo  sustituido con $-S(O_2)NR^9R^{10}$ o $-S(O_2)R^{11}$. En una

forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención

R² es 3-piridinilo  sustituido con -S(O₂)N(CH₃)₂ o -S(O₂)CH₃.

[63] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R² está sustituido con un R¹². En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R² está sustituido con dos R¹². En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R² está sustituido con uno o dos R¹². En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R² está sustituido con tres R¹². En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R² está sustituido con cuatro o cinco R¹².

[64] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, tetrazol y oxadiazol; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O₂)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que

consiste en halógeno, -OH y -O-C₁₋₃alquilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, metilo, ciclopropilo, -CN, -NO₂, -NH₂, -C(O)OH, -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, tetrazol, oxadiazol, -CH₂F, -CHF₂, -OCF₃, -CH₂OCH₃, -CF₃, -CHF₂CH₃, -C(CH₃)₂OH.

[65] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁸ es hidrógeno. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R⁸ es C₁₋₆alquilo o C₃₋₇cicloalquilo. En aun otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁸ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁸ es C₁₋₆alquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁸ es C₁₋₃alquilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R⁸ es metilo o etilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo.

[66] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁹ y R¹⁰ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁹ y R¹⁰ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁹ y R¹⁰ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₆alquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R⁹ y R¹⁰ son C₁₋₆alquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁹ y R¹⁰ son ambos metilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R⁹ y R¹⁰ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₃₋₇cicloalquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁹ es hidrógeno y R¹⁰ es C₁₋₆alquilo. En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁹ es hidrógeno y R¹⁰ es metilo o isopropilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R⁹ es metilo y R¹⁰ es isopropilo.

[67] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo. En otra forma de realización R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomos adicionales como miembros del anillo. En una forma de realización adicional R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene 1 heteroátomo adicional como miembro del anillo. En otra forma de realización R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de

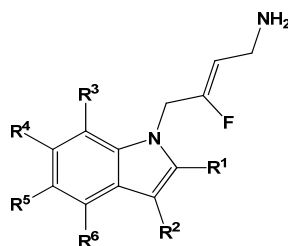
entre 3 y 7 miembros que tiene 0 heteroátomos adicionales como miembros del anillo.

[68] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^{11} es C_{1-6} alquilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo y isopropilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en metilo y isopropilo. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R^{11} es C_{3-7} cicloalquilo. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R^{11} es ciclopropilo.

[69] En una forma de realización de los compuestos de la presente invención R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ y $-S(O_2)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R^{12} se selecciona entre el grupo

que consiste en halógeno, C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹ y -S(O₂)R¹¹. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹ y -S(O₂)R¹¹. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en -S(O₂)NR⁹R¹⁰ y -S(O₂)R¹¹. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R¹² es -S(O₂)NR⁹R¹⁰. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R¹² es -S(O₂)N(CH₃)₂. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R¹² es -S(O₂)R¹¹. En una forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención R¹² es -S(O₂)CH₃. En otra forma de realización de los compuestos de la presente invención R¹² es -S(O₂)ⁱPr.

[70] En una forma de realización la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula la:



Fórmula Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos; donde:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ y -NR⁹C(O)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es

un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R² es arilo o heteroarilo; donde cada R² está opcionalmente sustituido con uno o más R¹²;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O₂)R¹¹, tetrazol y oxadiazol; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆alquilo, y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

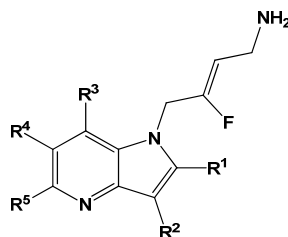
R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$; y

R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ y $-S(O_2)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$.

[71] En otra forma de realización de los compuestos de fórmula Ia de la invención R^1 es hidrógeno, metilo o cloro; R^2 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, -CN, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, tetrazol y oxadiazol; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH; y R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ y $-S(O_2)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH.

[72] En otra forma de realización la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula Ib:



Fórmula Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos; donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ y $-NR^9C(O)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^2 es arilo o heteroarilo; donde cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ;

R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, tetrazol y oxadiazol; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^9 y R^{10} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$; o

R^9 y R^{10} cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$; y

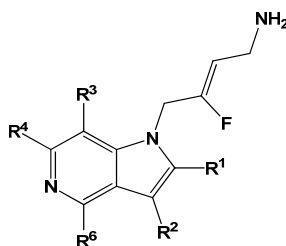
R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ y $-S(O_2)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$.

[73] En una forma de realización de los compuestos de fórmula Ib de la invención R^1 es hidrógeno, metilo, cloro, isopropilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxiisopropilo; R^2 es fenilo o 3-piridilo opcionalmente sustituido con uno

o más R^{12} ; R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, ciclopropilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$ y $-C(O)NR^9R^{10}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y $-OH$; y R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-S(O)R^{11}$ y $-S(O_2)R^{11}$.

[74] En una forma de realización adicional de los compuestos de fórmula Ib de la invención R^1 es hidrógeno, metilo, cloro, isopropilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxiisopropilo; R^2 es fenilo o 3-piridilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ; R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, ciclopropilo, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OEt$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH^iPr$; y R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, $-SCH_3$, $-S(O_2)N(CH_3)_2$, $-S(O_2)CH_3$, $-S(O_2)Et$, $-S(O_2)^iPr$ y $-S(O_2)ciclopropilo$.

[75] En otra forma de realización la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula Ic:



Fórmula Ic

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos; donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ y $-NR^9C(O)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^2 es arilo o heteroarilo; donde cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ;

R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, tetrazol y oxadiazol; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^9 y R^{10} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$; o

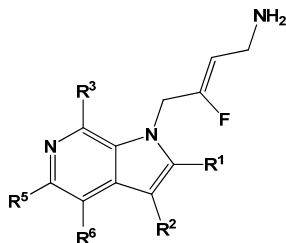
R^9 y R^{10} cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$; y

R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ y $-S(O_2)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$.

[76] En una forma de realización de los compuestos de fórmula Ic de la invención R^1 es metilo, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con $S(O_2)N(CH_3)_2$ o $-S(O_2)CH_3$; y R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

[77] En otra forma de realización la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula Id:



Fórmula Id

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos; donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ y $-NR^9C(O)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^2 es arilo o heteroarilo; donde cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ;

R^3 , R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, tetrazol y oxadiazol; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^9 y R^{10} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

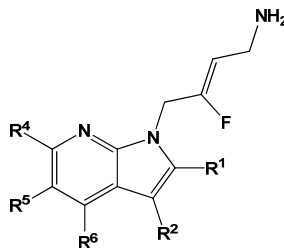
R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; y

R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹ y -S(O₂)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃.

[78] En una forma de realización de los compuestos de fórmula Id de la invención R¹ es metilo; R² es fenilo sustituido con S(O₂)N(CH₃)₂; y R³, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

[79] En otra forma de realización la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula Ie:



Fórmula Ie

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos; donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ y $-NR^9C(O)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^2 es arilo o heteroarilo; donde cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ;

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, tetrazol y oxadiazol; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^9 y R^{10} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

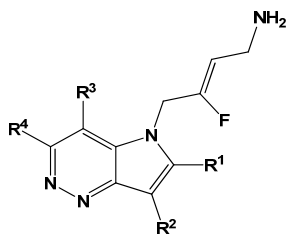
R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; y

R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹ y -S(O₂)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃.

[80] En una forma de realización de los compuestos de fórmula Ie de la invención R¹ es metilo, R² es fenilo o 3-piridilo sustituido con S(O₂)N(CH₃)₂; y R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y cloro.

[81] En otra forma de realización la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula If:



Fórmula If

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos; donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ y $-NR^9C(O)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^2 es arilo o heteroarilo; donde cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ;

R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, tetrazol y oxadiazol; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^9 y R^{10} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo

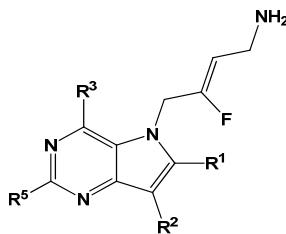
está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; o

R⁹ y R¹⁰ cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃; y

R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)R¹¹, -S(O₂)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O₂)R¹¹, -S(O)R¹¹ y -S(O₂)R¹¹; donde cada C₁₋₆alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C₁₋₆alquilo y C₃₋₇cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C₁₋₃alquilo, -O-C₁₋₃alquilo, -CF₃, -CH₂CF₃, y -O-CF₃.

[82] En otra forma de realización la presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula Ig:



Fórmula Ig

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de los mismos; donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ y $-NR^9C(O)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^2 es arilo o heteroarilo; donde cada R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{12} ;

R^3 y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O_2)R^{11}$, tetrazol y oxadiazol; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$;

R^9 y R^{10} se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$; o

R^9 y R^{10} cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de entre 3 y 7 miembros que tiene entre 0 y 2 heteroátomos adicionales como miembros del anillo;

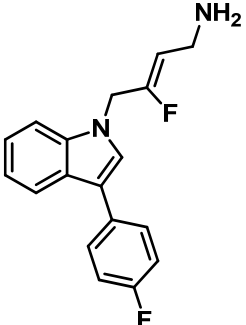
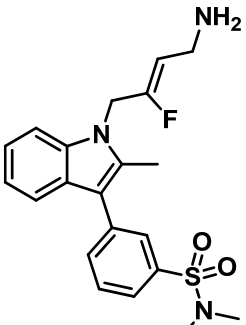
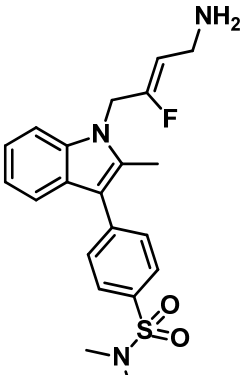
R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -SH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$; y

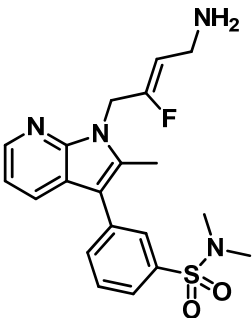
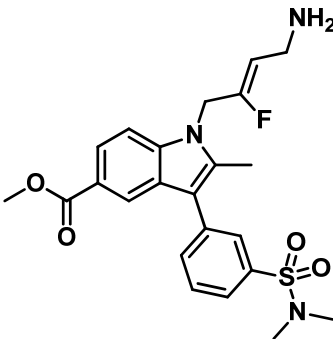
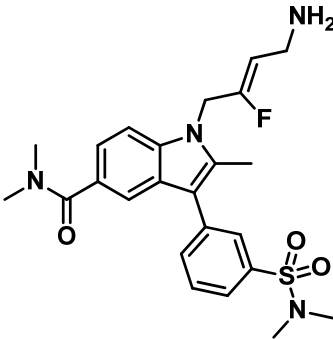
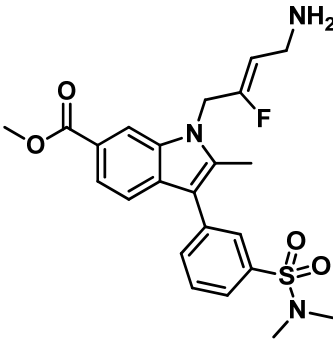
R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, $-O-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)R^{11}$, $-S(O_2)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O_2)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$ y $-S(O_2)R^{11}$; donde cada C_{1-6} alquilo es un alquilo de cadena lineal o ramificada; y donde cada C_{1-6} alquilo y C_{3-7} cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, y $-O-CF_3$.

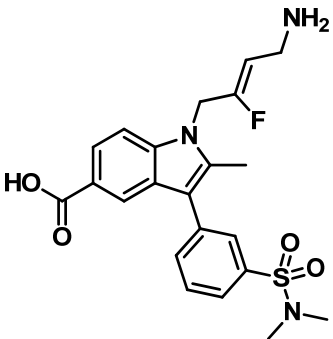
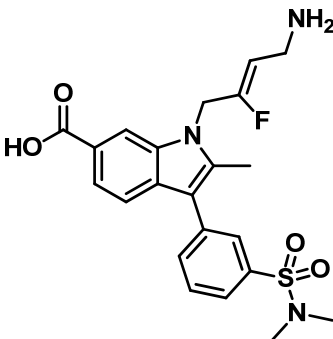
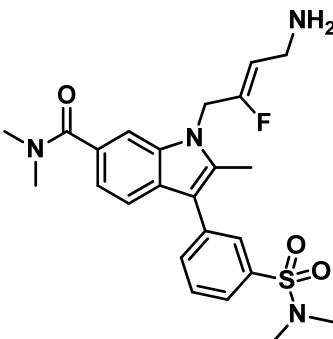
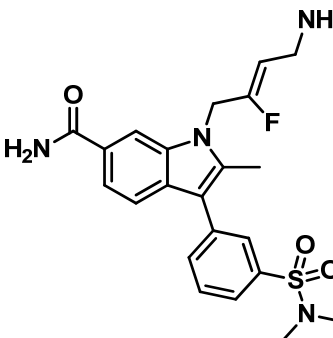
[83] En el contexto de la presente memoria descriptiva, cualquier aspecto o forma de realización puede combinarse con cualquier otro aspecto o forma de realización.

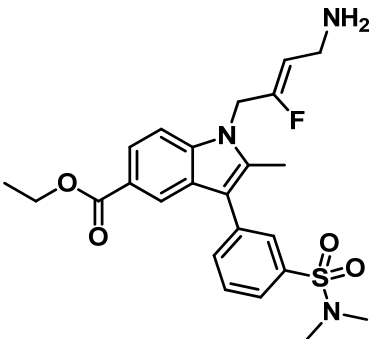
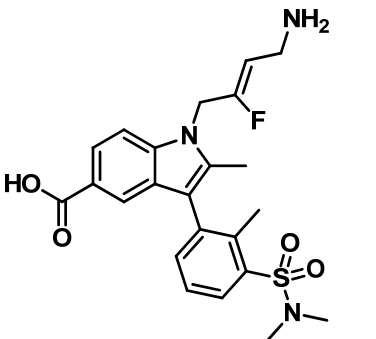
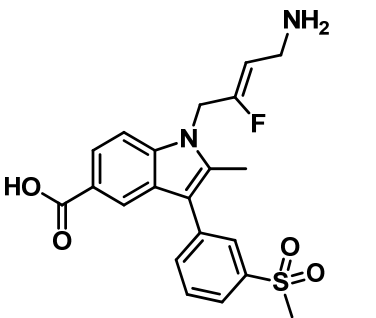
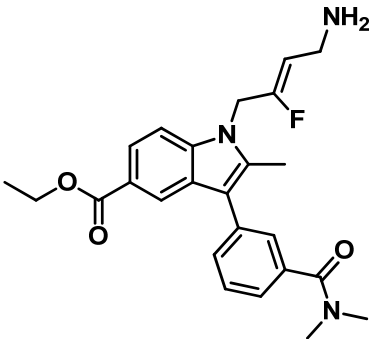
[84] Los compuestos de ejemplo de acuerdo con la presente invención incluyen los compuestos provistos en la Tabla 1:

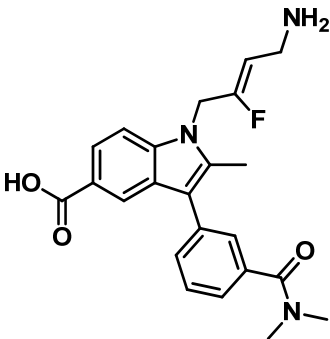
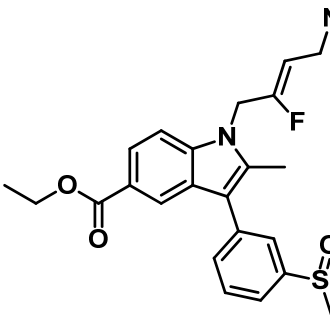
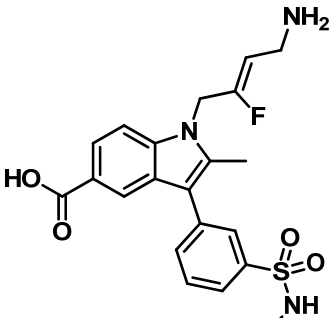
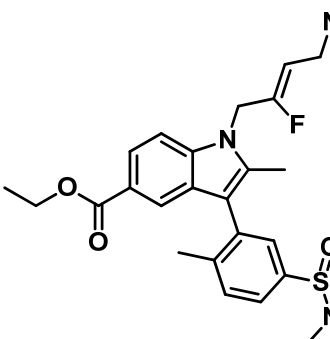
Tabla 1

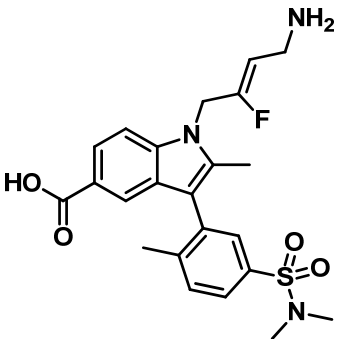
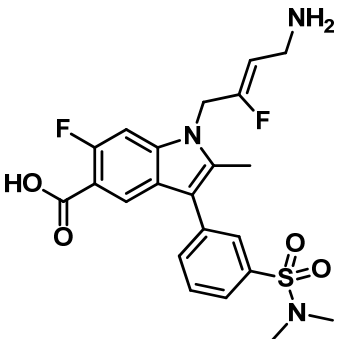
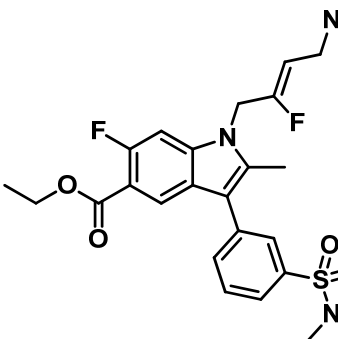
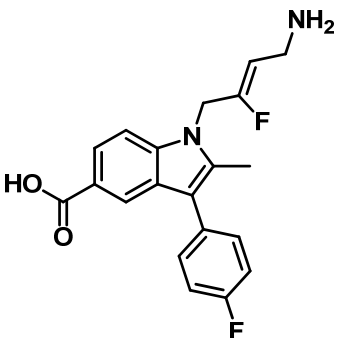
1		(Z)-3-fluoro-4-(3-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)but-2-en-1-amina
2		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
3		(Z)-4-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida

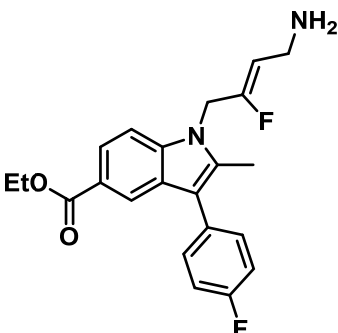
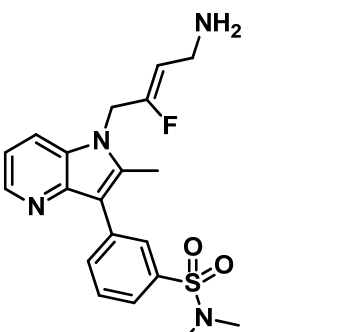
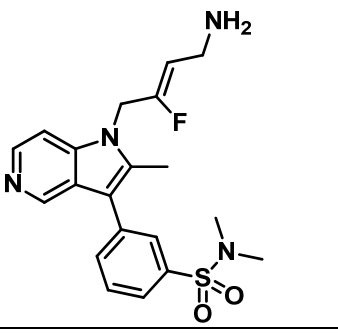
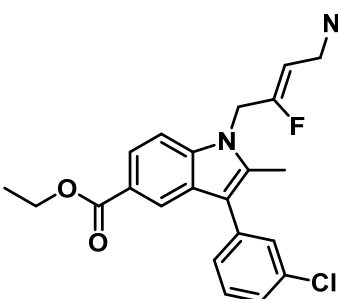
4		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
5		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de metilo
6		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida
7		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-6-carboxilato de metilo

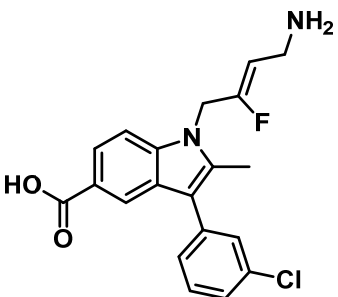
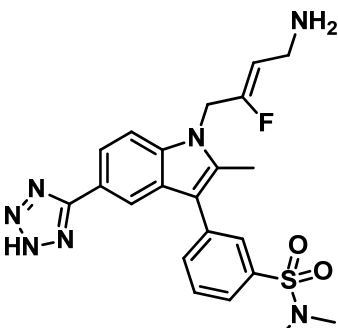
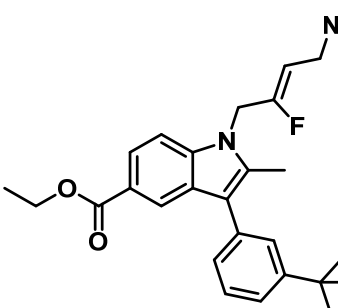
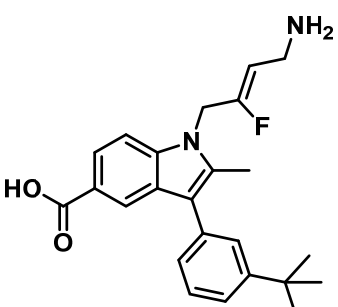
8		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1<i>H</i>-indol-5-carboxílico
9		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1<i>H</i>-indol-6-carboxílico
10		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)fenil)-<i>N,N</i>,2-trimetil-1<i>H</i>-indol-6-carboxamida
11		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1<i>H</i>-indol-6-carboxamida

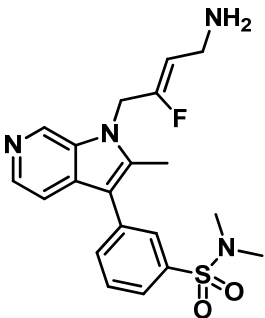
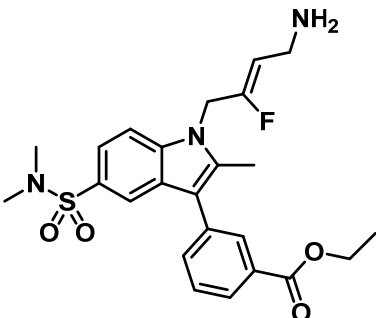
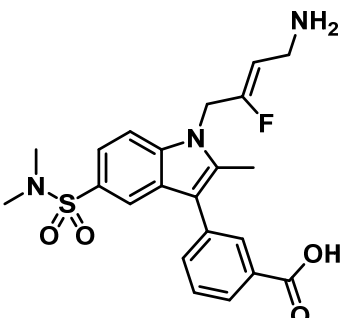
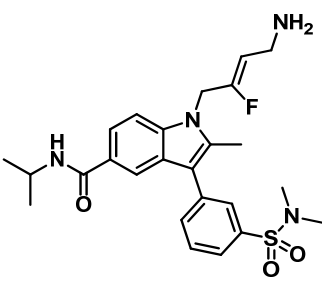
12		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de etilo
13		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)-2-metilfenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico
14		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico
15		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de etilo

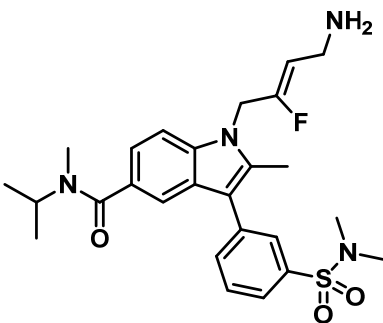
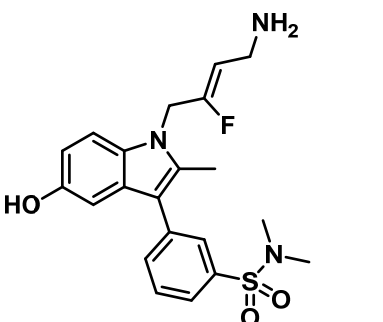
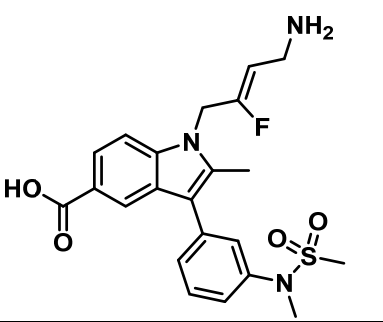
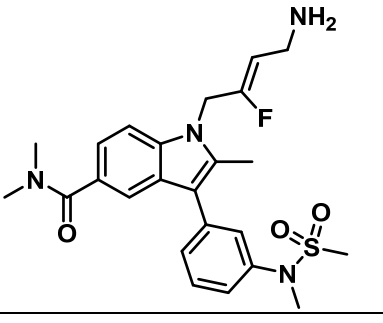
16		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-2-metil-1<i>H</i>-indol-5-carboxílico
17		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1<i>H</i>-indol-5-carboxilato de etilo
18		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(<i>N</i>-metilsulfamoil)fenil)-1<i>H</i>-indol-5-carboxílico
19		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-2-metilfenil)-2-metil-1<i>H</i>-indol-5-carboxilato de etilo

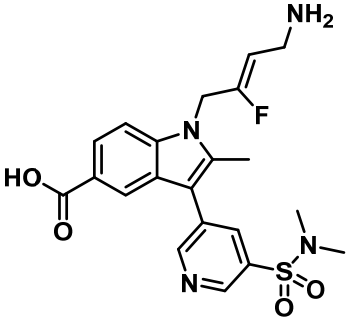
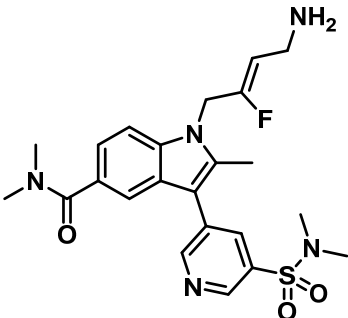
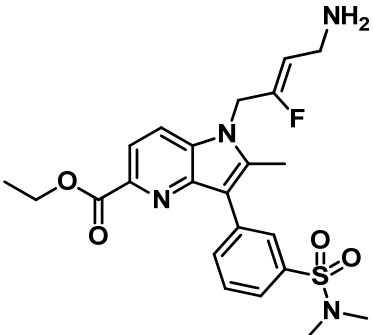
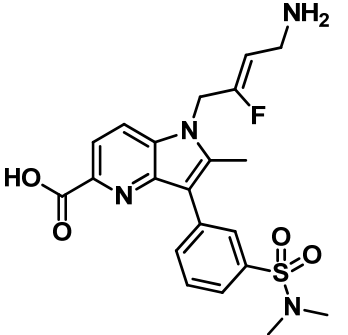
20		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)-2-metilfenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico
21		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)-6-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico
22		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)-6-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de etilo
23		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico

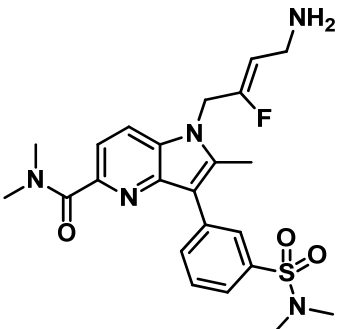
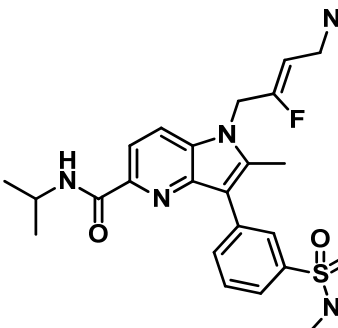
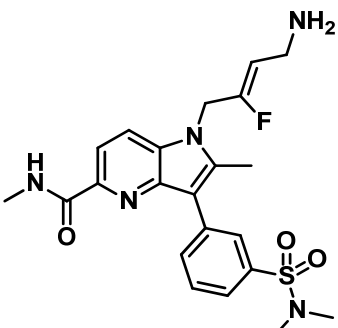
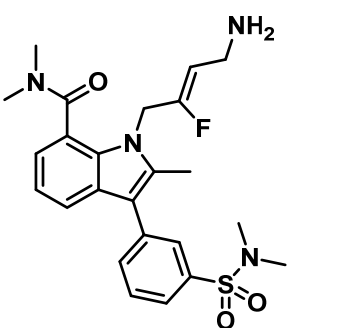
24		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de etilo
25		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
26		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
27		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-clorofenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de etilo

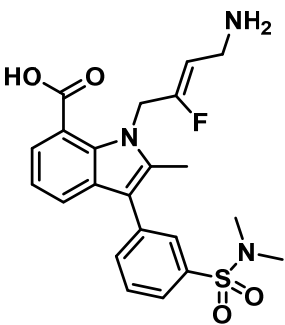
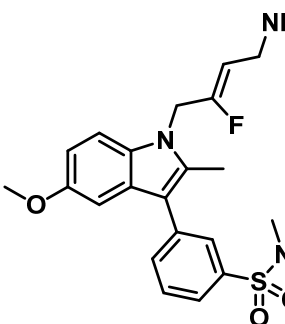
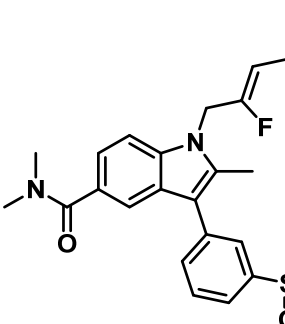
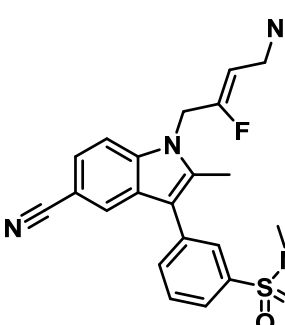
28		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-clorofenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico
29		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
30		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(tert-butil)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxilato de etilo
31		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(tert-butil)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico

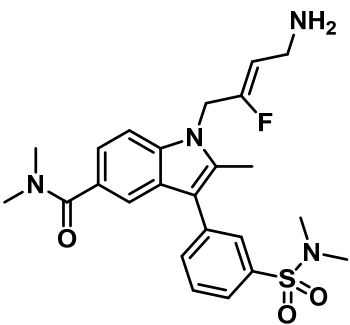
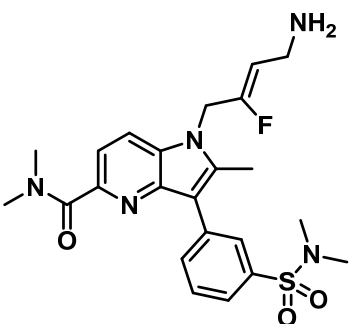
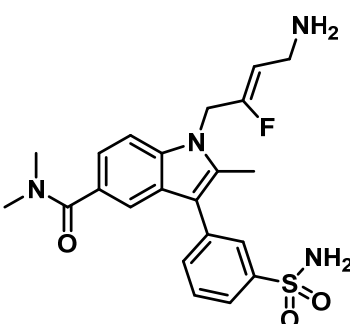
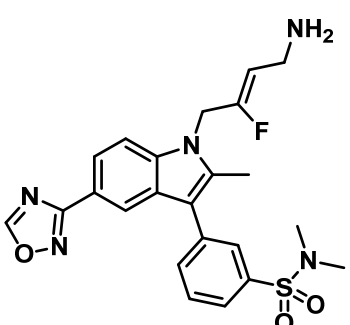
32		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
33		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzoato de etilo
34		ácido (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)benzoico
35		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N</i> -isopropil-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida

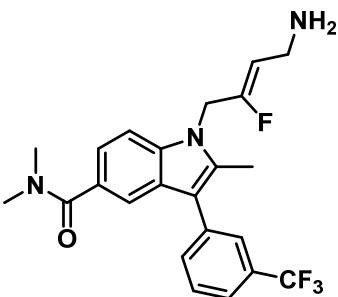
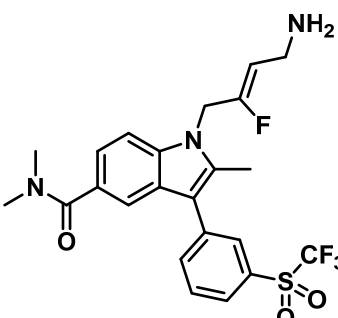
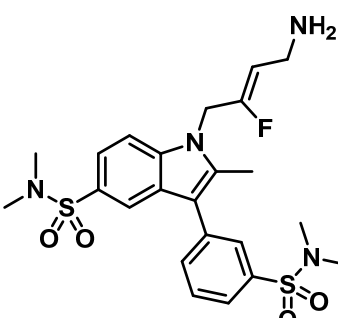
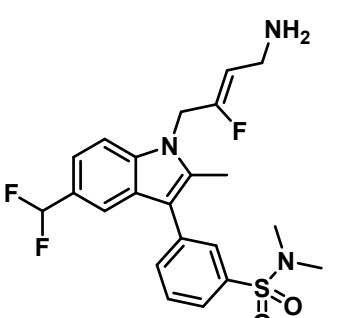
36		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N</i> -isopropil- <i>N</i> ,2-dimetil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida
37		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-hidroxi-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
38		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(<i>N</i> -metilmetilsulfonamido)fenil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico
39		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-3-(3-(<i>N</i> -metilmetilsulfonamido)fenil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida

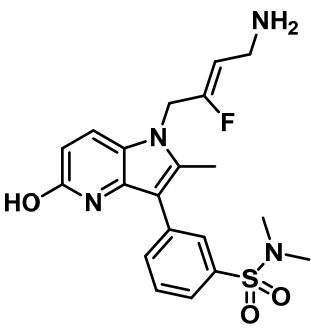
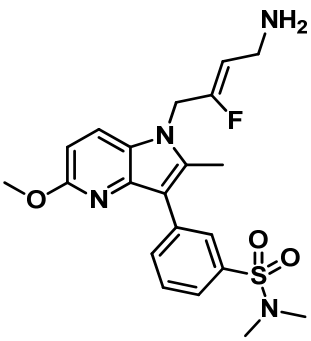
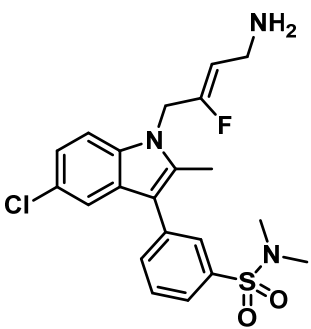
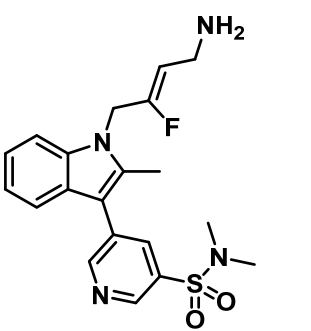
40		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)piridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxílico
41		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)piridin-3-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida
42		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de etilo
43		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxílico

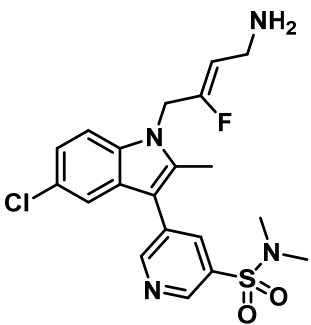
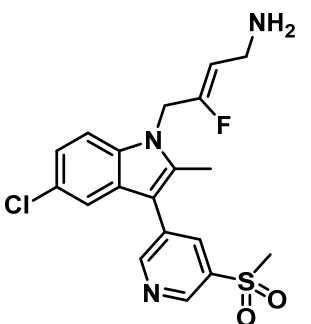
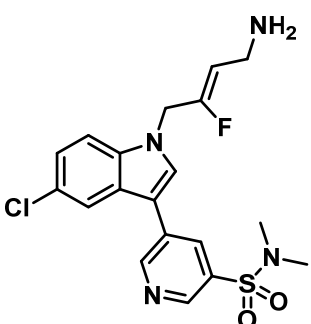
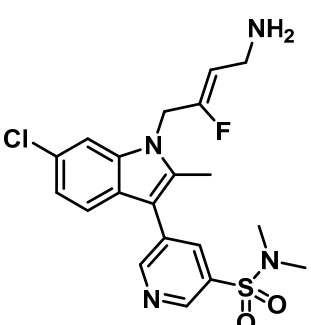
44		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxamida
45		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N</i> -isopropil-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxamida
46		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N</i> ,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxamida
47		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida

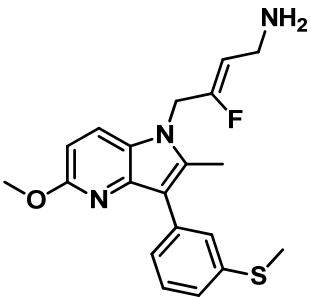
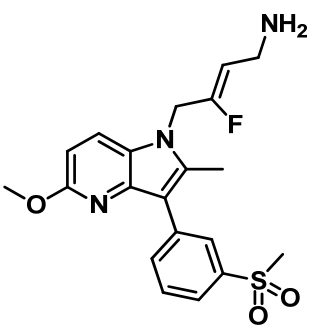
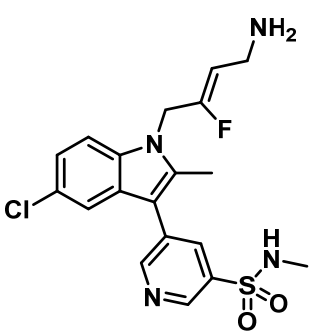
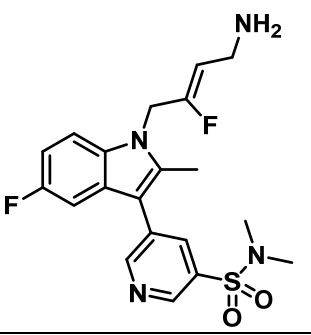
48		ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxílico
49		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-metoxi-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
50		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-3-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida
51		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-ciano-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida

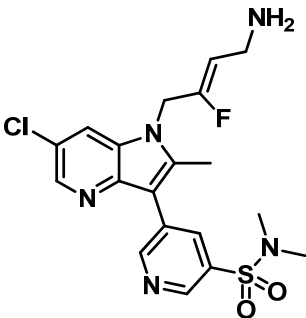
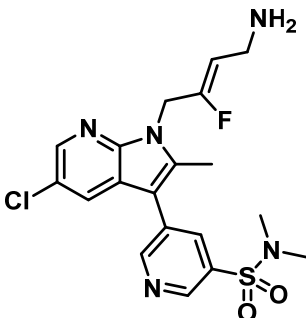
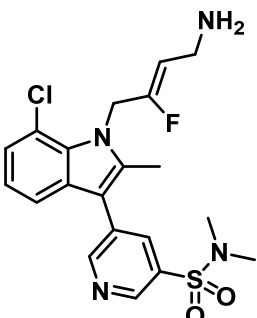
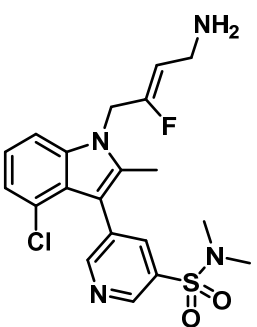
52		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida
53		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxamida
54		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-3-(3-sulfamoilfenil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida
55		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-metil-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida

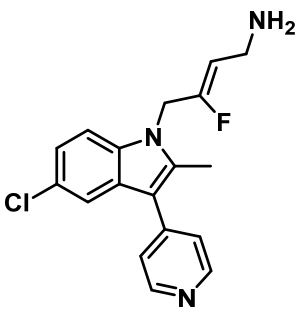
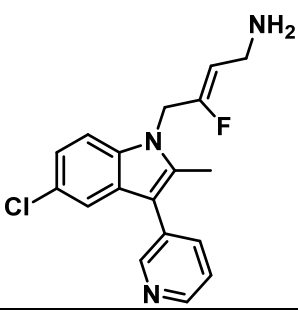
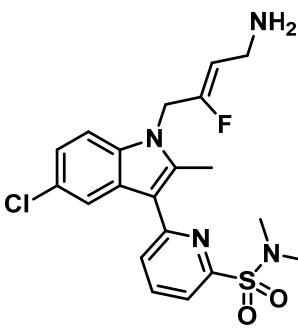
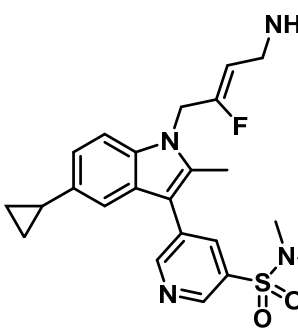
56		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida
57		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida
58		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)fenil)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamida
59		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(difluorometil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida

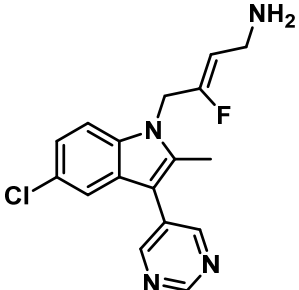
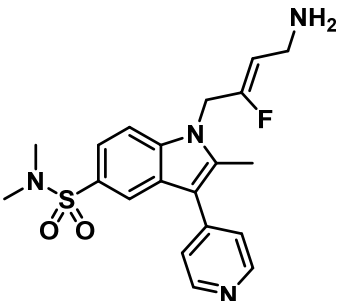
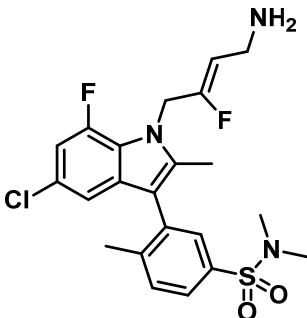
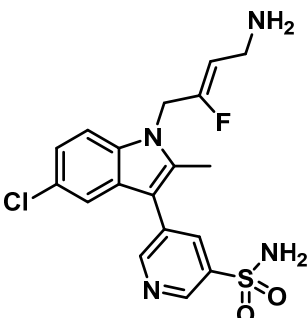
60		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-hidroxi-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
61		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-metoxi-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
62		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
63		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida

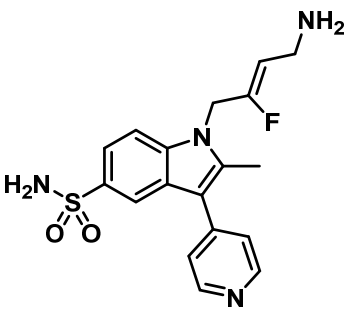
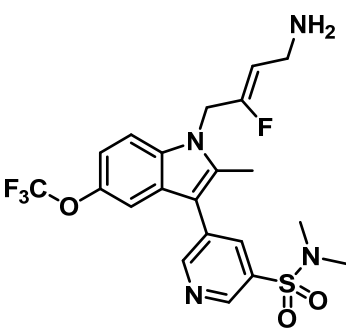
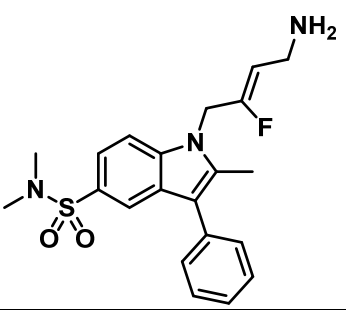
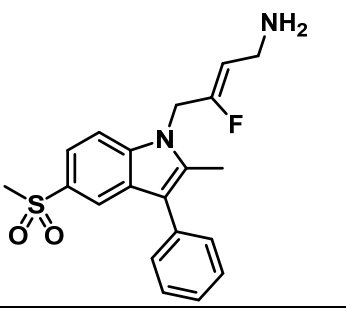
64		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida
65		(Z)-4-(5-cloro-2-metil-3-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
66		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-cloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida
67		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-6-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida

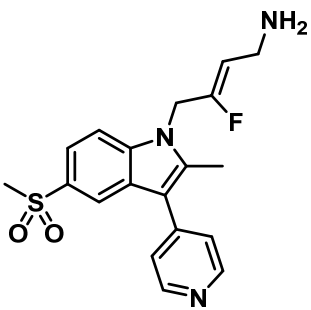
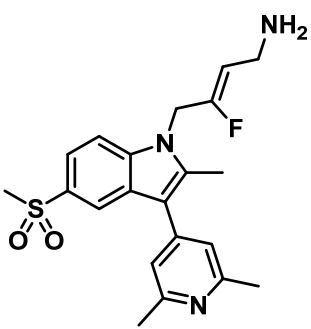
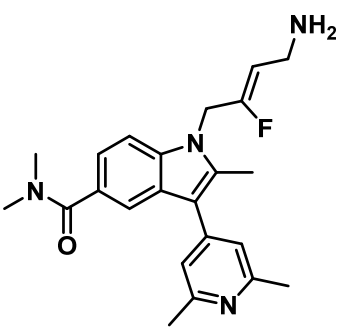
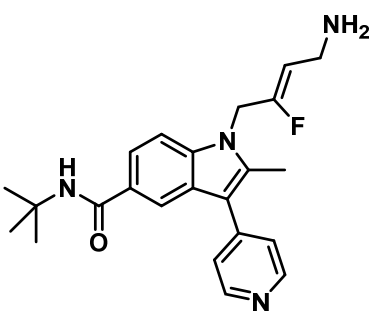
68		(Z)-3-fluoro-4-(5-metoksi-2-metil-3-(3-(metiltio)fenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)but-2-en-1-amina
69		(Z)-3-fluoro-4-(5-metoksi-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)but-2-en-1-amina
70		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -metilpiridin-3-sulfonamida
71		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida

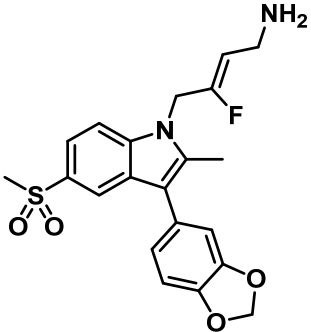
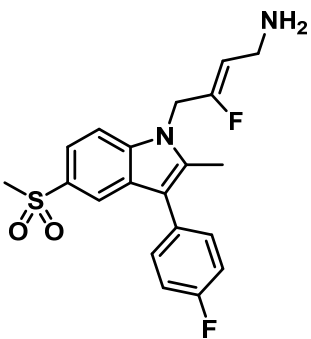
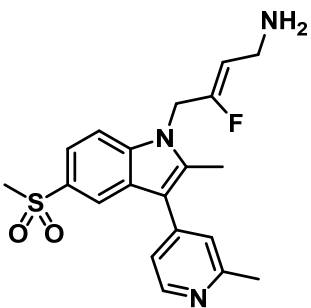
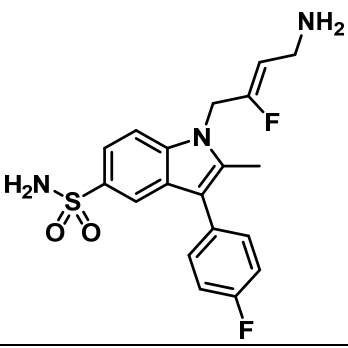
72		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-6-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida
73		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida
74		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-7-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida
75		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-4-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida

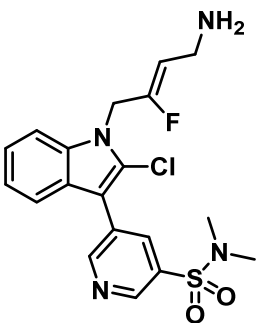
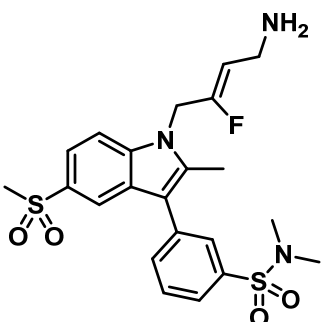
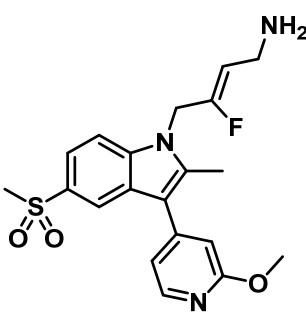
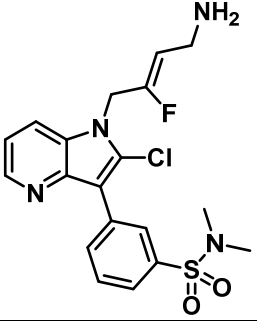
76		(Z)-4-(5-cloro-2-metil-3-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
77		(Z)-4-(5-cloro-2-metil-3-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
78		(Z)-6-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-2-sulfonamida
79		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-ciclopropil-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida

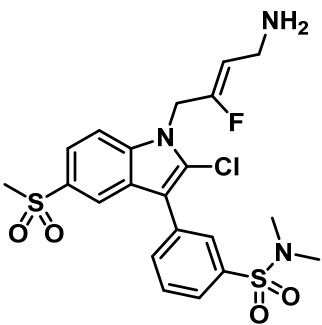
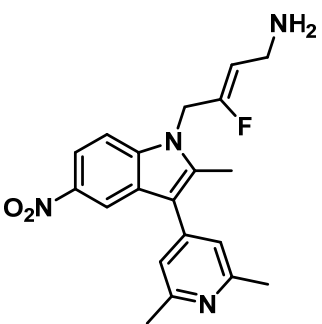
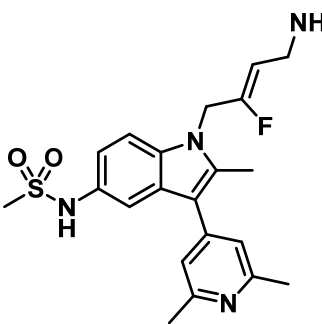
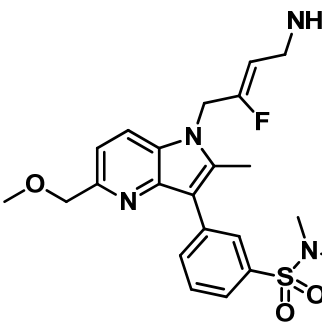
80		(Z)-4-(5-cloro-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
81		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-3-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamida
82		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-7-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> ,4-trimetilbencensulfonamida
83		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)piridin-3-sulfonamida

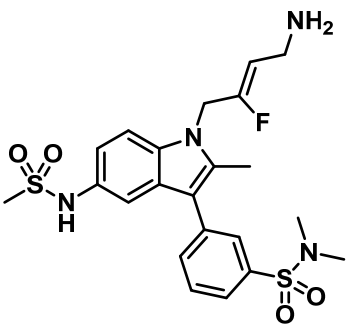
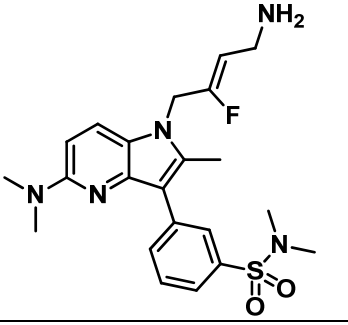
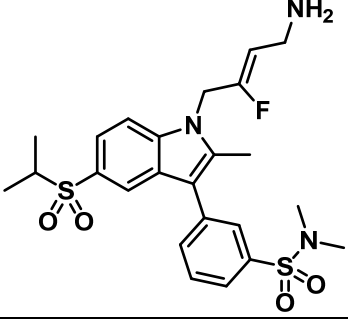
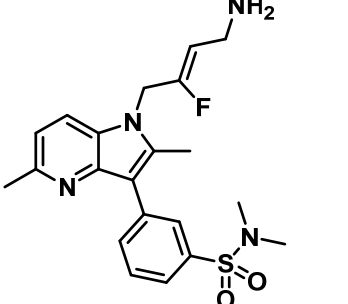
84		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamida
85		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida
86		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamida
87		(Z)-3-fluoro-4-(2-metil-5-(metilsulfonil)-3-fenil-1 <i>H</i> -indol-1-il)but-2-en-1-amina

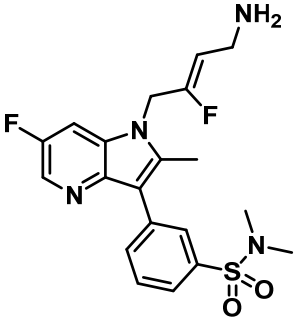
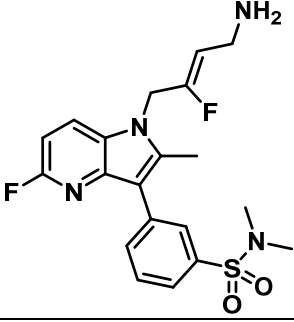
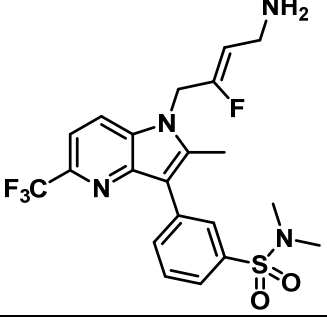
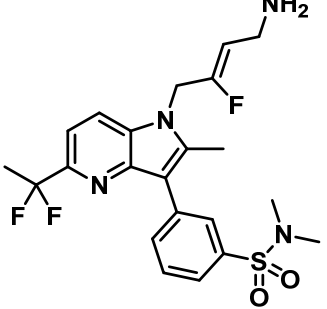
88		(Z)-3-fluoro-4-(2-metil-5-(metilsulfonil)-3-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-1-il)but-2-en-1-amina
89		(Z)-4-(3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metil-5-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
90		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida
91		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)- <i>N</i> -(tert-butil)-2-metil-3-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-5-carboxamida

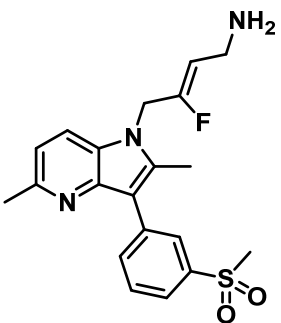
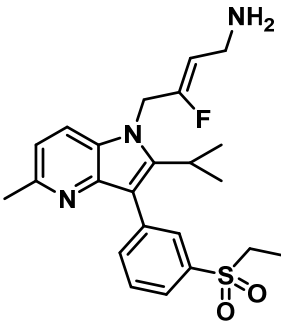
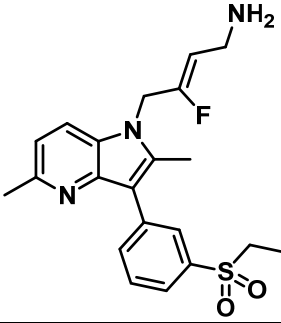
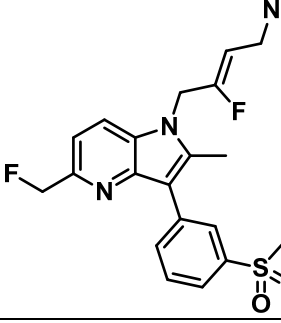
92		(Z)-4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metil-5-(metilsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
93		(Z)-3-fluoro-4-(3-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(metilsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-1-il)but-2-en-1-amina
94		(Z)-3-fluoro-4-(2-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-(metilsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-1-il)but-2-en-1-amina
95		(Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonamida

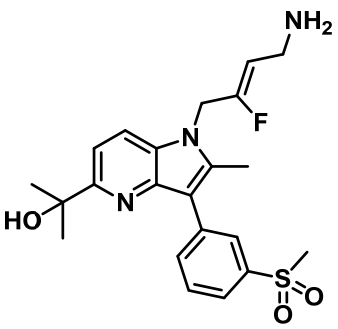
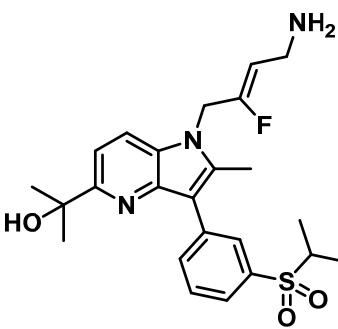
96		(Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-cloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-3-sulfonamida
97		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-metil-5-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
98		(Z)-3-fluoro-4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-metil-5-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)but-2-en-1-amina
99		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida

100		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-cloro-5-(metilsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
101		(Z)-4-(3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
102		(Z)- <i>N</i> -(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)metansulfonamida
103		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-(metoximetil)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida

104		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(metilsulfonamido)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
105		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(dimetilamino)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
106		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(isopropilsulfonil)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
107		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida

108		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-6-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
109		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
110		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-metil-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida
111		(Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-5-(1,1-difluoroetil)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilbencensulfonamida

112		(Z)-4-(2,5-dimetil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
113		(Z)-4-(3-(3-(etilsulfonil)fenil)-2-isopropil-5-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
114		(Z)-4-(3-(3-(etilsulfonil)fenil)-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina
115		(Z)-3-fluoro-4-(5-(fluorometil)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)but-2-en-1-amina

116		(Z)-2-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-2-metil-3-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)propan-2-ol
117		(Z)-2-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-yl)-3-(3-(isopropilsulfonyl)fenil)-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)propan-2-ol

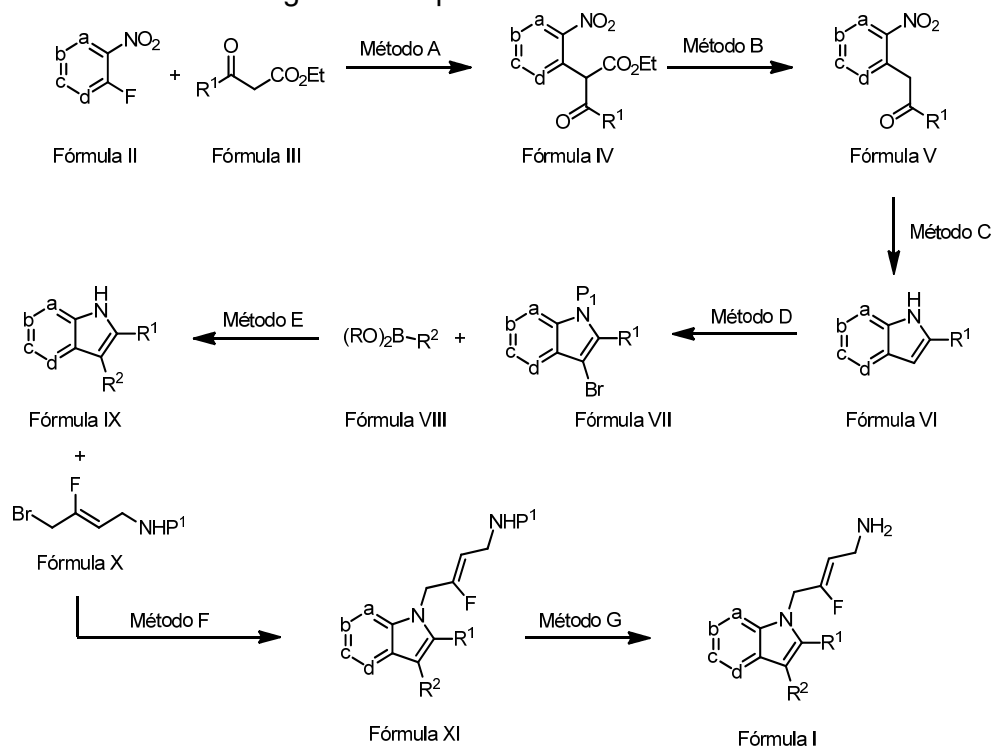
Preparación de los compuestos de la fórmula I

[85] Los compuestos de la Fórmula I pueden ser preparados fácilmente por los especialistas en el arte usando métodos y materiales conocidos en el arte y con referencia a los libros de texto estándar, tales como “Advanced Organic Chemistry” de Jerry March (tercera edición, 1985, John Wiley y Sons) o “Comprehensive Organic Transformations” de Richard C. Larock (1989, VCH Publishers).

[86] Los compuestos de la Fórmula I se pueden sintetizar como se describe a continuación. Los siguientes esquemas ofrecen una descripción general de formas de realización representativas no limitantes de la invención. Los especialistas en el arte comprenderán que también se pueden preparar análogos de la Fórmula I, que incluyen diferentes formas isoméricas, a partir de materiales de partida análogos.

Esquema 1:

[87] La preparación de los compuestos descritos mediante la Fórmula I se describen en el siguiente Esquema 1.



Esquema 1

[88] P^1 es un grupo funcional usado para proteger una funcionalidad de nitrógeno. Los ejemplos de P^1 son carbonatos tales como los grupos *ter*-butiloxycarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) y benciloxycarbonilo (CBZ).

[89] En el Esquema general 1 el material de partida descrito con la Fórmula II se puede obtener a partir de fuentes comerciales o se puede preparar mediante muchos métodos bien conocidos en el arte. El método A comprende la reacción de este material de partida con el anión derivado de un compuesto 1,3-dicarbonilo apropiadamente sustituido, que se describe mediante la Fórmula III.

Por ejemplo, se puede tratar una solución de los compuestos descritos mediante las Fórmulas II y III en un solvente, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), con una base, tal como carbonato de potasio, a temperaturas ambiente por hasta 24 horas. El producto descrito mediante la Fórmula IV se puede recuperar mediante procedimientos estándar de aislamiento y purificación.

[90] Un protocolo adecuado para la conversión de los compuestos descritos mediante la Fórmula IV en los compuestos descritos mediante la Fórmula V es el Método B, que comprende calentamiento a 155 °C en DMSO/H₂O (10:1) por varias horas. El producto descrito mediante la Fórmula V se puede recuperar mediante procedimientos estándar de aislamiento y purificación.

[91] Un protocolo adecuado para la conversión de los compuestos descritos mediante la Fórmula V en los compuestos descritos mediante la Fórmula VI es el Método C que comprende calentamiento con paladio sobre carbón y formiato de amonio a 70 °C en metanol por varias horas. El producto descrito mediante la Fórmula VI se puede recuperar mediante procedimientos estándar de aislamiento y purificación.

[92] Un protocolo adecuado para la conversión de los compuestos descritos mediante la Fórmula VI en los compuestos descritos mediante la Fórmula VII es el Método D que comprende una reacción con 1-bromopirrolidin-2,5-diona en diclorometano a temperaturas ambiente por 1 hora seguido por la incorporación *in situ* de un grupo protector adecuado. Por ejemplo si P¹ es un grupo protector BOC, la reacción con 4-(dimetilamino)piridina y bicarbonato de di-*ter*-butilo dará como resultado el producto protegido deseado. El producto protegido descrito mediante la Fórmula VII se puede recuperar mediante

procedimientos estándar de aislamiento y purificación.

[93] En el Esquema general 1, el Método E comprende el uso de una reacción de acoplamiento de Suzuki para combinar los compuestos descritos mediante las Fórmulas VII y VIII. Hay numerosas variantes de la reacción de Suzuki que se describen en la literatura. Por ejemplo, se puede disolver una solución de los compuestos descritos mediante las Fórmulas VII y VIII, en la presencia de K_2CO_3 , en un solvente tal como dioxano acuoso bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se puede tratar con una cantidad catalítica de tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) y calentar a reflujo por varias horas. El producto acoplado protegido se puede obtener mediante métodos de extracción y purificación estándar. La conversión del compuesto protegido en los compuestos descritos mediante la Fórmula IX se puede lograr fácilmente utilizando el método más adecuado para la eliminación del grupo protector particular.

[94] Si bien hay muchas maneras para conducir la reacción descrita mediante el Método F, un protocolo adecuado comprende la reacción de los compuestos descritos mediante las Fórmulas IX y X con una base, tal como carbonato de cesio, en un solvente, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. El producto descrito mediante la Fórmula XI se puede obtener con un buen rendimiento y pureza utilizando métodos de extracción y purificación estándar.

[95] Hay numerosos procedimientos químicos bien establecidos para la desprotección de los compuestos descritos mediante la Fórmula XI en los compuestos descritos mediante la Fórmula I (Método G). Por ejemplo, si P^1 es un grupo protector BOC, los compuestos descritos mediante la Fórmula XI se pueden tratar con un reactivo ácido, tal como cloruro de hidrógeno seco, en un

solvente tal como éter dietílico o diclorometano, para proveer los compuestos descritos mediante la Fórmula I como las sales clorhidrato. En general, los compuestos de amino libre son convertidos en las sales de adición ácida para facilitar el manejo y para lograr una estabilidad química mejorada. Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen, pero en un sentido no taxativo, las sales clorhidrato, bromhidrato, 2,2,2-trifluoroacetato, metansulfonato y toluensulfonato.

[96] Los isómeros *cis/trans* (*E/Z*) se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en el arte, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Usos y formulaciones terapéuticas

[97] Otro aspecto de la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

[98] La presente invención también se relaciona con uso de los compuestos de la Fórmula I en terapias, en particular para inhibir los miembros de la familia de lisil-oxidasas, LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4. En una forma de realización, la invención provee una inhibición selectiva de isoenzimas de lisil-oxidasa específicas. En otra forma de realización la invención provee la inhibición simultánea de 2, 3 ó 4 isoenzimas LOX. Las potencias inhibitoras relativas de los compuestos se pueden determinar por la cantidad necesaria para inhibir la actividad amina oxidasa de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4 de diversas maneras, por ejemplo, en un ensayo *in vitro* con proteínas recombinantes o proteínas humanas purificadas o con enzimas recombinantes

o no humanas purificadas, en ensayos celulares que expresan una enzima de roedores normal, en ensayos con células que fueron transfectadas con proteínas humanas, en pruebas *in vivo* en roedores y otras especies de mamífero y semejantes.

[99] Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención está dirigida a un método para inhibir la actividad amina oxidasa de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica con el mismo.

[100] En una forma de realización, la presente invención está dirigida a un método para inhibir la actividad amina oxidasa de LOXL2. En otra forma de realización la presente invención está dirigida a la inhibición de la actividad amina oxidasa de LOX y LOXL2.

[101] Según se describió previamente, las enzimas LOX y LOXL1-4 son miembros de una gran familia de amina oxidasas dependientes de flavina y dependientes de cobre, que incluyen SSAO/VAP-1, la monoamina oxidasa-B (MAO-B) y la diamina oxidasa (DAO). En una forma de realización, los compuestos de la presente invención inhibe selectivamente los miembros de la familia de isoenzimas de lisil-oxidasas con respecto a SSAO/VAP-1, MAO-B, y otros miembros de la familia de amina oxidasas.

[102] La presente invención también divulga métodos para usar los compuestos descritos mediante la Fórmula I en la inhibición de una o más isoenzimas de lisil-oxidasa (LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4) en pacientes que sufren de una enfermedad fibrótica, y métodos para tratar enfermedades

fibróticas. Además, la presente invención divulga métodos para usar los compuestos descritos mediante la Fórmula I en la inhibición de una o más isoenzimas de lisil-oxidasa (LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4) en pacientes que sufren de cáncer, inclusive un cáncer metastásico, y métodos para tratar un cáncer y un cáncer metastásico.

[103] En un aspecto adicional de la invención, se provee un método para tratar una condición asociada con las proteínas LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

[104] En otro aspecto, se provee un método para tratar una afección modulada por LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

[105] En una forma de realización de los métodos de la presente invención la afección se selecciona del grupo que consiste en fibrosis, cáncer y angiogénesis.

[106] En otro aspecto, la presente invención provee un método para disminuir la formación de matriz extracelular mediante el tratamiento de sujetos humanos, mascotas y ganado en pie con inhibidores de fluoroalilamina de la familia de isoenzimas de lisil-oxidasa de la Fórmula I según se describe en la presente.

[107] Los métodos descritos precedentemente son aplicables cuando la

afección es un trastorno hepático. Según se describe en la presente, el término “trastorno hepático” incluye cualquier trastorno que afecta al hígado y, en particular, cualquier enfermedad hepática aguda o crónica que comprende una ruptura patológica, inflamación, degeneración y/o proliferación de de las células hepáticas. En particular, el trastorno hepático es fibrosis hepática, cirrosis hepática o cualquier otra enfermedad del hígado en la cual el nivel en el plasma de algunos marcadores de lesiones, alteración o necrosis hepatocelulares es elevado en comparación con los niveles plasmáticos normales. Estos marcadores bioquímicos asociados a la actividad y el estado del hígado se pueden seleccionar entre los que se divulgan en la literatura y, en particular, alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), fosfatasa alcalina (AP), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), citoqueratina-18 (CK-18) o resistina. En una forma de realización particular, el trastorno hepático es una enfermedad de hígado graso en la cual el aumento de uno o más de estos marcadores está asociado con una esteatosis más o menos significativo en el hígado, que puede ser confirmado por una biopsia del hígado. Un listado no exhaustivo de enfermedades de hígado graso incluye la enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y enfermedad de hígado graso asociada a trastornos tales como hepatitis o síndrome metabólico (obesidad, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y semejantes). En una forma de realización, el trastorno hepático se selecciona del grupo que consiste en atresia biliar, enfermedad hepática colestática, enfermedad hepática crónica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), hepatitis C, hepatopatía alcohólica, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC),

daño hepático debido a una fibrosis progresiva, fibrosis hepática y cirrosis hepática.

[108] Los métodos descritos precedentemente son aplicables cuando la afección es un trastorno renal. En una forma de realización, el trastorno renal se selecciona del grupo que consiste en fibrosis de riñón, fibrosis renal, lesión renal aguda, enfermedad de riñón crónica, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, reflujo vesicoureteral, fibrosis renal tubulointersticial y glomerulonefritis.

[109] Los métodos descritos precedentemente son aplicables cuando la afección es una enfermedad cardiovascular. En una forma de realización, la enfermedad cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, arteriosclerosis, hipercolesteremia e hiperlipidemia.

[110] Los métodos descritos precedentemente son aplicables cuando la afección es una fibrosis. Según se emplea aquí, una “fibrosis” incluye enfermedades tales como fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis hepática, fibrosis renal, esclerodermia, fibrosis inducida por radiación, fibrosis ocular, enfermedad de Peyronie, cicatrización y otras enfermedades donde una fibrosis excesiva contribuye a la patología de la enfermedad, que incluye la enfermedad de Crohn y la enfermedad de intestino inflamatorio.

[111] En una forma de realización, la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis cardíaca, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis inducida por radiación y esclerodermia o está asociada con una enfermedad respiratoria, una cicatrización y reparación de heridas anormales, operaciones posquirúrgicas, paro cardíaco y todas las afecciones en las cuales el exceso o una deposición aberrante de material fibroso está asociada con la enfermedad. En otra forma de

realización la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis cardíaca y escleroderma.

[112] En una forma de realización, la fibrosis renal incluye, pero en un sentido no taxativo, nefropatía diabética, reflujo vesicoureteral, fibrosis renal tubulointersticial; glomerulonefritis o nefritis glomerular, que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria focal y glomerulonefritis membranosa, y nefritis glomerular mesangiocapilar. En una forma de realización, la fibrosis hepática resulta en una cirrosis, e incluye las afecciones asociadas tales como hepatitis viral crónica, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis alcohólica (ASH), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis biliar primaria (PBC), cirrosis biliar y hepatitis autoinmune.

[113] Los métodos descritos precedentemente también son aplicables cuando la afección es un cáncer. En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón; cáncer de mama; cáncer colorrectal; cáncer anal; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; carcinoma ovárico; carcinoma hepático y de los conductos biliares; carcinoma esofágico; linfoma no Hodgkin; carcinoma de vejiga; carcinoma del útero; glioma, glioblastoma, meduloblastoma y otros tumores del cerebro; cáncer de riñón; mielofibrosis, cáncer de cabeza y cuello; cáncer del estómago; mieloma múltiple; cáncer de testículo; tumor de células germinales; tumor neuroendocrino; cáncer de cuello uterino; cáncer oral; carcinoides del tracto gastrointestinal, de mama y de otros órganos; carcinoma de células en anillo de sello; tumores mesenquimatosos que incluyen sarcomas, fibrosarcomas, hemangioma, angiomas, hemangiopericitoma, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, miofibroblastoma, fibromatosis, tumor miofibroblástico inflamatorio, lipoma,

angioliipoma, tumor de células granulares, neurofibroma, schwannoma, angiosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, leiomioma o leiomiosarcoma.

[114] En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer oral, cáncer de cuello de útero y metástasis de tumores.

[115] En una forma de realización, el cáncer de pulmón incluye adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes, carcinoma broncoalveolar, carcinoma de células no pequeñas, carcinoma de células pequeñas y mesotelioma. En una forma de realización, el cáncer de mama incluye carcinoma ductal, carcinoma lobular, cáncer de mama inflamatorio, carcinoma de células claras y carcinoma mucinoso. En una forma de realización, el cáncer colorrectal incluye cáncer de colon y cáncer rectal. En una forma de realización, el cáncer de páncreas incluye adenocarcinoma pancreático, carcinoma de las células de los islotes y tumores neuroendócrinos.

[116] En una forma de realización, el carcinoma de ovario incluye carcinoma del epitelio de ovario o tumores estromáticos del epitelio de la superficie que incluyen tumores serosos, tumores endometrioides y cistadenocarcinomas mucinosos y tumores de estroma del cordón sexual. En una forma de realización, el carcinoma de hígado y de los ductos biliares incluye carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y hemangioma. En una forma de realización, el carcinoma esofágico incluye adenocarcinoma de esófago y carcinoma de células escamosas. En una forma de realización, el carcinoma del

útero incluye adenocarcinoma del endometrio, carcinoma seroso papilar uterino, carcinoma de células claras del útero, sarcomas uterinos y leiomiosarcomas y tumores mullerianos mixtos. En una forma de realización, el cáncer de riñón incluye carcinoma de células renales, carcinoma de células claras y el tumor de Wilm. En una forma de realización, el cáncer de cabeza y cuello incluye carcinomas de células escamosas. En una forma de realización, el cáncer de estómago incluye adenocarcinoma de estómago y tumor del estroma gastrointestinal.

[117] En una forma de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer de orarían, cáncer de pulmón, carcinoma de esófago, cáncer de mama y cáncer de próstata.

[118] Los métodos descritos precedentemente son aplicables cuando la afección es una angiogénesis.

[119] En una forma de realización de los métodos de la presente invención, el sujeto se selecciona del grupo que consiste en humanos, mascotas y ganado en pie. En otra forma de realización de los métodos de la presente invención, el sujeto es un ser humano.

[120] Un aspecto adicional de la invención provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar una afección asociada con las proteínas LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4.

[121] Otro aspecto de la invención provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar una afección modulada por LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4.

Formulaciones farmacéuticas y/o terapéuticas

[122] En otra forma de realización de la presente invención, se proveen composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula I y por lo menos un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos compuestos de la Fórmula I también pueden estar presentes como las sales adecuadas, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables.

[123] La frase “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier vehículo conocido por los especialistas en el arte como adecuado para un modo de administración particular. Además, los compuestos se pueden formular como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o se pueden combinar con otros ingredientes activos.

[124] La frase “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier preparación de sal que sea apropiada para su uso en una aplicación farmacéutica. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin una indebida, irritación, respuesta alérgica y semejantes y son compatibles con una relación razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte e incluyen sales de ácida y básica. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amina de ácidos minerales (por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos y semejantes); y sales de amina de ácidos orgánicos (por ejemplo, formiatos, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbato, succinatos, maleatos, butiratos, valeratos, fumaratos y semejantes).

[125] En el caso de los compuestos de la Fórmula (I) que tienen un sitio

básico, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden ser sales de adición ácida. Por ejemplo, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos mezclando un ácido farmacéuticamente aceptable, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido carbónico, ácido tartárico o ácido cítrico, con los compuestos de la invención.

[126] S. M. Berge *et al*, describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1-19. Las sales se pueden preparar *in situ* durante los procedimientos finales de aislamiento y purificación de los compuestos de la invención, o por separado mediante reacción de la función base libre con un ácido orgánico apropiado. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables representativas incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, digluconato, ciclopentanpropionato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, iodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluensulfonato, undecanoato, valerato y semejantes. Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina,

potasio, sodio, trometamina y zinc. Las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y semejantes, así como sales de amonio no tóxicas, de amonio cuaternario y cationes de amina, que incluyen, pero en un sentido no taxativo, sales de amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, trietanolamina y semejantes.

[127] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante métodos conocidos por los especialistas en el arte que incluyen, por ejemplo:

(i) reacción del compuesto de la fórmula I con el ácido o la base deseados;

(ii) eliminación de un grupo protector de un ácido o base lábil de un precursor adecuado del compuesto de la fórmula I o apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o

(iii) conversión de una sal del compuesto de la fórmula I en otra mediante reacción con un ácido o una base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuado.

[128] Las reacciones (i)-(iii) precedentes típicamente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar fuera de la solución y se puede recolectar mediante filtración o se puede recuperar por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar entre completamente ionizado y casi no ionizado.

[129] Así, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden

preparar mediante mezclado de un ácido farmacéuticamente aceptable tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido carbónico, ácido tartárico o ácido cítrico, con los compuestos de la invención. Por ello, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición ácida.

[130] Los compuestos de la invención pueden existir en las formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende al compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el solvente es agua.

[131] En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula I se pueden administrar en la forma de un "profármaco". La frase "profármaco" se refiere a un compuesto que, con la administración *in vivo*, es metabolizada en uno o más pasos o procesos o convertido de otra manera en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa de dicho compuesto. Los profármacos se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto, de modo tal que estas modificaciones se puedan cortar posteriormente por medio de manipulaciones de rutina o *in vivo*, para obtener un compuesto descrito en la presente. Por ejemplo, los profármacos incluyen los compuestos de la presente invención en los cuales un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando son administrados a un sujeto mamífero, se puede cortar para formar un grupo hidroxilo libre, un grupo amino libre o un grupo sulfhidrilo libre, respectivamente. Los profármacos

representativos incluyen, por ejemplo, amidas, ésteres, éteres enólicos, ésteres de enol, acetatos, formiatos, derivados benzoato y semejantes de grupos funcionales de alcoholes y aminas en los compuestos de la presente invención. La forma del profármaco se puede seleccionar entre grupos funcionales tales como -C(O)alquilo, -C(O)cicloalquilo, -C(O)arilo, -C(O)-arilalquilo, C(O)heteroarilo, -C(O)-heteroarilalquilo o semejantes. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y del metabolismo del fármaco *in vivo*, los especialistas en esta técnica, una vez conocido un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392).

[132] Las composiciones en la presente comprenden uno o más compuestos provistos en la presente. Los compuestos se formulan, en una forma de realización, en preparaciones farmacéuticas adecuadas, tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, cremas, geles, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones o elixires de liberación sostenida, para una administración por vía oral o en soluciones o suspensiones estériles para una administración parenteral, así como en una preparación para parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. En una forma de realización, los compuestos descritos previamente se formulan en composiciones farmacéuticas usando las técnicas y los procedimientos bien conocidos en el arte (véase, por ejemplo, Ansel *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, cuarta edición 1985, 126).

[133] En las composiciones, las concentraciones eficaces de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se

mezclan con un vehículo farmacéutico adecuado. Los compuestos pueden ser derivatizados como las correspondientes sales, ésteres, enoléteres o ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos antes de la formulación, como se describió precedentemente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para la administración de una cantidad, con la administración, que permita tratar, prevenir o aliviar uno o más de los síntomas de las enfermedades o los trastornos a tratar.

[134] En una forma de realización, las composiciones se formulan para una administración de dosificación única. Para formular la composición, el peso de la fracción de compuesto se disuelve, se suspende, se dispersa o se mezcla de otra manera en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz de modo tal que se logra aliviar, prevenir la afección tratada, o mejorar uno o más de sus síntomas.

[135] El compuesto activo se incluye en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente como para ejercer un efecto que sea de utilidad terapéutica en ausencia de efectos secundarios no deseados en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz se puede determinar empíricamente mediante evaluación de los compuestos en los sistemas *in vitro* e *in vivo* que se describen en la presente y en la publicación PCT WO 04/018997, y luego se puede extrapolar a partir de ello para las dosificaciones para humanos.

[136] La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de los índices de absorción, distribución, inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el programa de dosificación y la cantidad administrada, así como de

otros factores conocidos por los especialistas en el arte.

[137] En una forma de realización, una dosificación terapéuticamente eficaz debería producir una concentración en suero del ingrediente activo de entre aproximadamente 0,1 ng/ml y aproximadamente 50-100 µg/ml. En otra forma de realización, las composiciones farmacéuticas deberían proporcionar una dosificación de entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Se preparan formas de dosificación unitarias farmacéuticas a fin de proveer entre aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg o 1 mg y aproximadamente 500 mg, 1000 mg o 2000 mg y, en una forma de realización, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 500 mg del ingrediente activo o de una combinación de ingredientes esenciales por forma de dosificación unitaria.

[138] La dosificación se puede administrar a intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años o de manera continua durante cualquiera de estos períodos. Las dosificaciones adecuadas se encuentran dentro de un rango de entre aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal y 1 g por kg de peso corporal por dosificación. La dosificación preferiblemente se encuentra en el rango de entre 1 µg y 1 g por kg de peso corporal por dosificación, tal como en el rango de entre 1 mg y 1 g por kg de peso corporal por dosificación. Convenientemente, la dosificación se encuentra en el rango de entre 1 µg y 500 mg por kg de peso corporal por dosificación, tal como entre 1 µg y 200 mg por kg de peso corporal por dosificación o entre 1 µg y 100 mg por kg de peso corporal por dosificación. Otras dosificaciones adecuadas se pueden encontrar en el rango de entre 1 mg y 250 mg por kg de peso corporal, que incluyen entre 1 mg y 10, 20, 50 ó 100 mg por kg de peso corporal por dosificación o entre 10

µg y 100 mg por kg de peso corporal por dosificación.

[139] Las cantidades de dosificación y los regímenes de dosificación adecuados pueden ser determinados por el médico a cargo y pueden depender de la afección particular bajo tratamiento, la severidad de la afección, así como la salud general, la edad y el peso del sujeto.

[140] En los casos donde los compuestos exhiben una solubilidad insuficiente, se pueden emplear métodos para solubilizar los compuestos. Estos métodos son conocidos por los especialistas en el arte e incluyen, en un sentido no taxativo, el uso de cosolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de agentes tensioactivos, tales como TWEEN® o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso, la formulación de los compuestos de interés como nanopartículas y semejantes. Los derivados de los compuestos, tales como los profármacos de los compuestos, también se pueden usar para formular composiciones farmacéuticas efectivas.

[141] Tras el mezclado o la adición de los compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, una suspensión, una emulsión o semejantes. La forma de la mezcla resultante depende de numerosos factores, incluyendo el modo de administración pretendido y la solubilidad del compuesto en el vehículo o transportador seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y puede determinarse empíricamente.

[142] Las composiciones farmacéuticas se proveen para su administración a humanos y animales en formas de dosificación unitarias, tal como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales, y

emulsiones de aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéuticos con actividad terapéutica, y los derivados de los mismos, se formulan y administran, en una forma de realización, como formas de dosificación unitaria o como formas de dosificación múltiple. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una cantidad de dosis menores, que se administrarán separadas por intervalos de tiempo. Las formas de dosis unitarias, según se utilizan en la presente, se refieren a unidades discretas físicamente adecuadas para sujetos humanos y animales, empacadas individualmente según es conocido en el arte. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo que será suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo, transportador o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis única incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas envasadas de forma individual. Las formas de dosificación unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un solo contenedor que serán administradas en formas de dosis únicas separadas. Los ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, botellas con comprimidos o cápsulas o botellas de pintas o galones. Por ende, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no está segregada en el envase.

[143] Los métodos empleados realmente en la preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los especialistas en este arte; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack

Publishing Company, Easton, Pa., 15ª edición, 1975.

[144] Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen al ingrediente activo en el rango de entre 0,005% y 100% (% en peso), llevándose al equilibrio con vehículo no tóxico. Los métodos de preparación de estas composiciones son conocidos por los especialistas en el arte. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001%-100% (% en peso) de ingrediente activo, en una forma de realización 0,1-95% (% en peso), en otra forma de realización 75-85% (% en peso).

Modos de administración

[145] Los modos de administración incluyen inyecciones (subcutáneas, intravenosas, etc.), la administración oral, inhalación, aplicación transdérmica, cremas tópicas o geles o polvos, una administración vaginal o rectal. Dependiendo de la ruta de administración, la formulación y/o el compuesto se puede recubrir con un material para proteger al compuesto contra la acción de enzimas, ácidos y otras condiciones naturales, que pudieran inactivar la actividad terapéutica del compuesto. El compuesto también se puede administrar por vía parenteral o intraperitoneal.

Composiciones para administración oral

[146] Las formas de dosificación farmacéuticas orales son sólidas, en gel o líquidas. Las formas de dosificación sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen pastillas masticables, comprimidas y comprimidos que pueden tener un recubrimiento entérico, un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento de una película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, en tanto los gránulos y polvos puede ser provistos en una forma no efervescente o efervescente con

una combinación de otros ingredientes conocidos por los especialistas en el arte.

Composiciones sólidas para una administración oral

[147] En determinadas formas de realización, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, en una forma de realización, son cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas y semejantes pueden contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante; un lubricante; un diluyente; un deslizante; un agente desintegrante; un agente colorante; un agente edulcorante; un agente aromatizante; un agente humectante; un recubrimiento emético; y un recubrimiento de película. Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, melazas, polvinilpirrolidina, povidona, crospovidonas, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los deslizantes incluyen, a modo de ejemplo, dióxido siliconado coloidal. Los agentes de desintegración incluyen croscarmellosa sódica, almidón glicolato sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes de FD y C solubles en agua con certificado de aprobación, mezclas de los mismos; y colorantes de FD y C insolubles en agua suspendidos sobre alúmina hidrato. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tal como sacarina y cualquier saborizante secado por aspersión. Los agentes saborizantes incluyen saborizantes naturales extraídos de plantas, tal como frutas y mezclas sintéticas

de compuestos que producen una sensación placentera, tal como, a modo de ejemplo menta peperina y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilenlaural éter. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacada y acetato ftalato de celulosa. Los recubrimientos de películas incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa.

[148] El compuesto, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se podría proveer en una composición que lo proteja contra el entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede ser formulada con un recubrimiento entérico que conserva su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente semejante.

[149] Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo mencionado, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener varios materiales adicionales que modifiquen la forma física de dicha dosificación unitaria, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también se pueden administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, rocío, goma de mascar o semejantes. El jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, colorantes y tinturas y saborizantes.

[150] Los materiales activos también se pueden mezclar con otros materiales activos que no ejerzan la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tal como antiácidos, bloqueantes de H₂ y

diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en la presente. Se pueden incluir concentraciones más altas, hasta un 98% en peso aproximadamente de ingrediente activo.

[151] En todas las formas de realización, las formulaciones de comprimidos y cápsulas se pueden recubrir como es conocido por los especialistas en el arte con el fin de modificar o mantener la disolución del ingrediente activo. Así, por ejemplo, se pueden recubrir con un recubrimiento digerible entéricamente convencional, tal como fenilsalicilato, ceras y acetato ftalato de celulosa.

Composiciones líquidas para una administración oral

[152] Las formas de dosificación orales líquidas incluyen soluciones acuoso, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son de aceite-en-agua o de agua-en-aceite.

[153] Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables se pueden preparar, por ejemplo, mediante disolución, dispersión o mezclado de otra manera, de un compuesto activo tal como se define más arriba y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un transportador, tal como, por ejemplo, agua, dextrosa acuosa salina, glicerol, glicoles, etanol, y similares, para así formar una solución o una suspensión. Si se deseara, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes

o agentes de solubilización, agentes amortiguadores del pH y semejantes, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitan, acetato de trietanolamina de sodio, oleato de trietanolamina y otros agentes como tales.

[154] Los elixires son preparaciones translúcidas, endulzadas, hidroalcohólicas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en los elixires incluyen solventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el cual un líquido se dispersa en la forma de pequeños glóbulos en otro líquido. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en las emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones emplean agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en los gránulos no efervescentes, que serán reconstituidas en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables empleadas en los gránulos efervescentes, que serán reconstituidas en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los agentes colorantes y saborizantes se emplean en todas las formas de dosificación mencionadas.

[155] Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabes. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y etanol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semillas de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia,

tragacanto, bentonita y agentes tensioactivos tal como monooleato de polioxietilensorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, veegum y acacia. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales, tal como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter polioxietilenglicólico. Los auxiliares orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua apropiados y certificados, y mezclas de los mismos. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas, tal como de frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor placentero.

[156] Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, está encapsulada, en una forma de realización, en una cápsula de gelatina. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, la solución en un polietilenglicol, puede ser diluida con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para que se pueda medir fácilmente en el momento de la administración.

[157] Como alternativa, se pueden preparar formulaciones orales líquidas o semisólidas disolviendo o dispersando el compuesto o la sal activa en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros vehículos como tales, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en recubrimientos de cápsulas de gelatina duras o blandas. Otras formulaciones que son de utilidad incluyen las que se describen

en las Patentes de EE.UU. N°: RE28.819 y 4.358.603. Brevemente, dichas formulaciones incluyen, a modo de ejemplo, las que contienen uno de los compuestos provistos en la presente, un mono o polialquilenglicol dialquilado, que incluyen, a modo de ejemplo, 1,2-dimetoximetano, digluma, trigluma, tetragluma, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, donde los números 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tal como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

[158] Otras formulaciones incluyen, a modo de ejemplo, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes usados en estas formulaciones comprenden cualquier solvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable que posee uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, a modo de ejemplo, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, a modo de ejemplo, di(alquilo inferior)acetales de alquilo inferior aldehídos, tal como acetaldehído dietil acetal.

Inyectables, soluciones y emulsiones

[159] La administración parenteral, caracterizada en una forma de realización por inyecciones, ya sea subcutáneas, intramusculares o intravenosas, también está contemplada en la presente. Las preparaciones inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquidos antes de la inyección o como emulsiones. Los

inyectables, las soluciones y las emulsiones también contienen uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se deseara, las composiciones farmacéuticas a administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tal como agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores del pH, estabilizantes, mejoradores de la solubilidad y otros agentes similares, tal como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas.

[160] En la presente también se contempla el implante de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de modo de mantener un nivel de dosificación constante. Brevemente, uno de los compuestos provistos en la presente es dispersado en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilenterftalato plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, gomas siliconadas, polidimetilsiloxanos, copolímeros de silicona-carbonato, polímeros hidrofílicos, tal como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico entrecruzado y acetato de polivinilo entrecruzado parcialmente hidrolizado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, por ejemplo, de polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, gomas siliconadas, polidimetilsiloxanos, goma neoprén, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de tereftalato de polietileno, goma butilo, gomas de epiclorohidrina, copolímeros

de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímeros de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los líquidos corporales. El compuesto difunde a través de la membrana polimérica externa en un paso de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

[161] La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para una administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para su inyección, productos solubles secos estériles, tal como polvos liofilizados, listos para su combinación con un solvente en el momento del uso, que incluyen comprimidos hipodérmicas, suspensiones estériles listas para su inyección, productos insoluble secos estériles listos para su combinación con un vehículo en el momento del uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

[162] Si se administran por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen suero fisiológico o solución amortiguadora salina con fosfato (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

[163] Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en las preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, soluciones amortiguadoras, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes emulsionantes, secuestrantes o agentes quelantes y otras sustancias

farmacéuticamente aceptables.

[164] Los ejemplos de vehículos acuoso incluyen cloruro de sodio para inyecciones, Ringer para inyecciones, dextrosa isotónica para inyecciones, agua estéril para inyecciones, dextrosa y Ringer lactato para inyecciones. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de oliva, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní. Se deben agregar agentes antimicrobianos a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones parenterales envasadas en contenedores de dosis múltiples e incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de metilo y propilo del ácido p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de benzetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Las soluciones amortiguadoras incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones de metales incluyen EDTA. Los vehículos farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

[165] La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta para que una inyección provea una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y la condición del paciente o animal, como es de conocimiento general en el arte.

[166] Las preparaciones parenterales de dosis unitarias se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como es de conocimiento y práctica común en el arte.

[167] A modo ilustrativo, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo de administración eficaz. Otra forma de realización es una solución o suspensión estéril acuosa u oleosa que contiene un material activo que se inyecta según necesidad para producir el efecto farmacológico deseado.

[168] Las preparaciones inyectables están diseñadas para una administración local y sistémica. En una forma de realización, una dosificación terapéuticamente eficaz se formula para que contenga una concentración de entre lo menos 0,1% p/p aproximadamente y 90% p/p aproximadamente o más, en determinadas formas de realización más de un 1% p/p del compuesto activo en el o los tejidos tratados.

[169] El compuesto se puede suspender opcionalmente en formas micronizadas, o en otras formas apropiadas, o se puede derivatizar para producir un producto activo más soluble o producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de numerosos factores, incluyendo el modo de administración pretendido y la solubilidad del compuesto en el vehículo o transportador seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para aliviar los síntomas de la afección y puede determinarse empíricamente.

Polvos liofilizados

[170] En la presente también son de interés los polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para su administración como soluciones, emulsiones y

otras mezclas. También se pueden reconstituir y formular como sólidos o geles.

[171] El polvo estéril, liofilizado se prepara por disolución de uno de los compuestos provistos en la presente, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en un solvente adecuado. El solvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o de la solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que se pueden usar incluyen, a modo de ejemplo, dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El solvente también puede contener una solución amortiguadora, tal como citrato, fosfato de sodio o potasio u otra solución amortiguadora similar conocida por los especialistas en el arte, en una forma de realización, a un pH aproximadamente neutro. La posterior filtración estéril de la solución seguido de liofilización bajo condiciones estándar conocidas por los especialistas en el arte provee la formulación deseada. En una forma de realización, la solución resultante se separará en porciones en viales para la liofilización. Cada vial va a contener una sola dosificación o múltiples dosificaciones del compuesto. El polvo liofilizado puede almacenarse en condiciones apropiadas, tales como de entre aproximadamente 4 °C y temperatura ambiente.

[172] La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyecciones provee una formulación que se puede utilizar en una administración parenteral. Para la reconstitución, el polvo liofilizado se agrega a agua estéril u otro vehículo adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Dicha cantidad se puede determinar empíricamente.

Administración tópica

[173] Las mezclas tópicas se preparan como se describió para la

administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, una suspensión una emulsión o semejantes, y se formula como una crema, un gel, un ungüento, una emulsión, una solución, un elíxir, una loción, una suspensión, una tintura, una pasta, una espuma, un aerosol, una irrigación, un rocío, un supositorios, una venda, una parche dérmico o cualquier otra formulación apropiada para una administración tópica.

[174] Los compuestos, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser formulados como aerosoles para una aplicación tópica, tal como por inhalación. Para una administración en el sistema respiratorio estas formulaciones se pueden encontrar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para su insuflación, ya sea solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán, en una forma de realización, diámetros menores que 50 micrones, en una forma de realización menores que 10 micrones.

[175] Los compuestos se pueden formular para una aplicación local o tópica, por ejemplo para la aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tal como el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para la aplicación al ojo o la aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para una administración transdérmica y también para su administración en los ojos o a mucosas o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto activo, ya sea solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

[176] Estas soluciones, en particular los pretendidos para uso oftalmológico, se pueden formular como soluciones isotónicas al 0,01%-10% (% en volumen), a un pH de 5-7 aproximadamente, con sales apropiadas.

Composiciones para otras rutas de administración

[177] En la presente también se contemplan otras rutas de administración, tal como una administración por parches transdérmicos, que incluyen dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, vaginal y rectal.

[178] Los parches transdérmicos, que incluyen dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, son bien conocidos por los especialistas en el arte. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son los supositorios rectales, las cápsulas y los comprimidos de efecto sistémico. Los supositorios rectales utilizados en la presente se refieren a cuerpos sólidos que se pueden insertar en el recto donde se funden o ablandan a la temperatura corporal, liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbocera (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden emplear combinaciones de las distintas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de supositorios incluyen aceite de ballena y cera. Pueden prepararse los supositorios rectales empleando un método de compresión o moldeado. El peso de un supositorio rectal es, en una forma de realización, de aproximadamente 2 a 3 g.

[179] Los comprimidos y las cápsulas para una administración rectal se elaboran usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y con los mismos métodos que para las formulaciones de administración oral.

Formulaciones dirigidas

[180] Los compuestos provistos en la presente, o derivados

farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden formular para poder dirigirlos a un tejido, receptor u otro área particular del cuerpo del sujeto a tratar. Muchos de dichos métodos de direccionamiento son bien conocidos por los especialistas en el arte. Todos dichos métodos de direccionamiento están contemplados en la presente para su uso en las composiciones de la presente.

[181] En una forma de realización, las suspensiones liposómicas, incluyendo liposomas dirigidos a tejidos, tal como liposomas dirigidos a tumores, también son adecuadas como vehículos farmacéuticamente aceptables. Se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas en el arte. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se describe en la Patente de los EE.UU. N°: 4.522.811. Brevemente, los liposomas, tales como vesículas multilamelares (MLV), se pueden formar secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina de cerebro (relación molar 7:3) sobre la superficie interna de un recipiente. Se agrega una solución de un compuesto provisto en la presente en solución amortiguadora de fosfato salina que no contenga cationes divalentes (PBS) y el frasco se agita hasta que se disperse la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto no encapsulado, se agrupan en pélets por centrifugación y luego se vuelven a suspender en PBS.

Coadministración con otros fármacos

[182] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se contempla que los compuestos de la Fórmula I descritos en la presente se pueden administrar a un sujeto que lo necesita en combinación con una medicación considerada por los especialistas en el arte como de cuidado estándar actual para la afección de interés. Dichas combinaciones proporcionan

una o más ventajas al sujeto, por ejemplo, requieren dosificaciones reducidas para lograr un beneficio similar, obtienen el efecto paliativo deseado en menos tiempo y semejantes.

[183] Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar como parte de un régimen terapéutico con otros fármacos. Puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, a los efectos de tratar una enfermedad o afección particular. Por lo tanto, se encuentra dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, donde por lo menos una de ellas contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se pueden combinar en la forma de un conjunto de elementos adecuado para la coadministración de las composiciones.

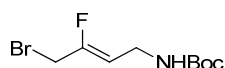
[184] En una forma de realización de los métodos de la presente invención, un compuesto de la fórmula I se puede administrar con un segundo agente terapéutico. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un agente anticanceroso, un agente antiinflamatorio, un agente antihipertensivo, un agente antifibrótico, un agente antiangiogénico y un agente inmunosupresor.

[185] Cuando se coadministran dos o más ingrediente activos, dichos ingredientes activos se pueden administrar de manera simultánea, sucesiva o por separado. En una forma de realización, el compuesto de la fórmula I se coadministra simultáneamente con un segundo agente terapéutico. En otra forma de realización, el compuesto de la fórmula I y el segundo agente terapéutico se administran sucesivamente. En una forma de realización adicional, el compuesto de la fórmula I y el segundo agente terapéutico se

administran por separado.

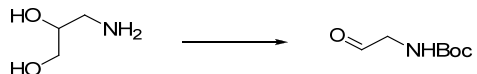
[186] La invención se describirá ahora con mayor detalle, a modo ilustrativo solamente, con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos tienen por objeto servir para ilustrar la invención y no deben considerarse como limitaciones de la generalidad de la divulgación que se enseña en toda esta Descripción.

EJEMPLO 1



[187] Preparación de (Z)-(4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

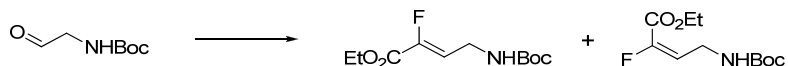
Procedimiento A: Preparación de 2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo



[188] A una solución en agitación de 3-amino-1,2-propanodiol (20,0 g, 0,22 mol) en agua (200 mL) a 0-5 °C se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (55,5 mL, 0,24 mol). Después de ajustar la alcalinidad de la solución a pH~9 mediante la adición de NaOH acuoso (6 N), la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y luego se acidificó a pH~6 antes de agregar metaperiodato de sodio (56,3 g, 0,26 mol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró para eliminar todos los sólidos y el material filtrado se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Se agregó cloruro de sodio a la fase acuosa hasta obtenerse una solución saturada. La fase acuosa luego se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (100 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentró al vacío para

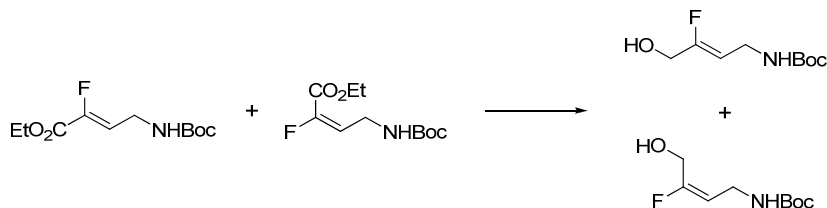
dar 2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo crudo (45,7 g) como una goma amarilla. El material crudo se usó en el paso siguiente sin purificación.

Procedimiento B: Preparación de (*E*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-fluorobut-2-enoato de etilo y (*Z*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-fluorobut-2-enoato de etilo



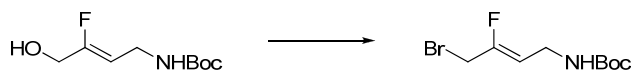
[189] A una suspensión en agitación de 2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo crudo (43,7 g, 0,22 mol) y sulfato de magnesio (32,0 g) en acetonitrilo (200 mL) a 0 °C bajo N₂ se agregó en forma secuencial 2-fluorofosonoacetato de etilo (55,7 mL, 0,27 mol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (32,8 mL, 0,22 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 3 h. Después de eliminar el solvente bajo presión reducida el residuo se colocó en acetato de etilo (200 mL) y luego se transfirió a un embudo de separación. Los materiales orgánicos se lavaron en forma sucesiva con HCl acuoso (2 M; 100 mL x 2), NaOH acuoso (2 M; 100 mL x 2) y salmuera (100 mL). Después de secar sobre MgSO₄, los materiales orgánicos se concentraron al vacío para dar el producto deseado crudo como una mezcla de isómeros *E/Z* (2:3; 57,0 g). Este material crudo se llevó al siguiente paso sin purificación.

Procedimiento C: Preparación de (*E*)-3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de *tert*-butilo y (*Z*)-3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de *tert*-butilo



[190] A una solución en agitación de *E/Z*- 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-fluorobut-2-enoato de etilo crudo (18,0 g, 72,8 mmol) en THF (150 mL) a 0 °C bajo N₂ se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 182 mL, 182 mmol) por goteo a lo largo de 45 min. Luego de completarse la adición, la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se agregó por goteo a una mezcla en agitación de hielo (100 g) y NaOH acuoso (2 M; 200 mL). Luego de la adición la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción detenida se extrajo con éter dietílico (100 mL x 2) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL). Después de secar sobre MgSO₄ los materiales orgánicos se concentraron al vacío para dar el alcohol crudo como una mezcla de isómeros *E/Z*. Esta mezcla se purificó sobre gel de sílice (135 g), eluyendo con acetato de etilo en *n*-hexano 25% para dar (*Z*)-3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de *tert*-butilo (6,20 g, 30% al cabo de tres pasos) y (*E*)-3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de *tert*-butilo (1,85 g, 8,9% al cabo de tres pasos). (*E*)-3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de *tert*-butilo: ¹H-RMN (200 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,72 (2H, dd, *J* 7,5, 5,4 Hz), 4,25 (2H, d, *J* 21,5 Hz), 4,85 (1H, br. s), 5,18 (1H, dt, *J* 19,2, 8,5 Hz). (*Z*)-3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de *tert*-butilo: ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,84 (2H, dd, *J* 6,2, 6,2 Hz), 4,13 (2H, d, *J* 13,9 Hz), 4,68 (1H, br. s), 5,03 (1H, dt, *J* 36,0, 7,1 Hz).

Procedimiento D: Preparación de (*Z*)-4-bromo-3-fluorobut-2-enilcarbamato de *tert*-butilo

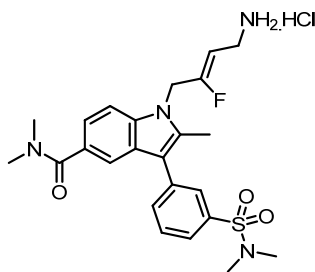


[191] A una solución en agitación de (*Z*)-3-fluoro-4-hidroxibut-2-enilcarbamato de *tert*-butilo (6,20 g, 30,2 mmol) y trietilamina (6,32 mL, 45,3 mmol) en acetona (100 mL) a 0 °C se agregó cloruro de metansulfonilo (2,81 mL, 36,3 mmol) por goteo. Luego de completarse la adición la mezcla se dejó en

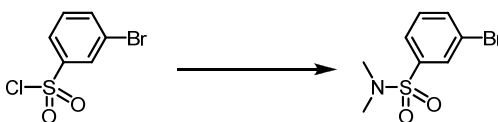
agitación a 0 °C durante 30 min. Luego de este tiempo, se agregó bromuro de litio (13,1 g, 0,15 mol) en porciones y la suspensión resultante se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar todos los sólidos y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se particionó entre agua (50 mL) y CH₂Cl₂ (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con más CH₂Cl₂ (50 mL x 2). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con *n*-hexano seguido por acetato de etilo en *n*-hexano 25% para dar (Z)-4-bromo-3-fluorobut-2-enilcarbamato de *tert*-butilo (7,00 g, 86%) como un sólido incoloro. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,46 (9H, s), 3,85 (2H, dd, *J* 6,2, 6,2 Hz), 3,93 (2H, d, *J* 19,5 Hz), 4,66 (1H, br. s), 5,16 (1H, dt, *J* 34,0, 6,5 Hz).

EJEMPLO 2

[192] Preparación de clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)fenil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **6**)



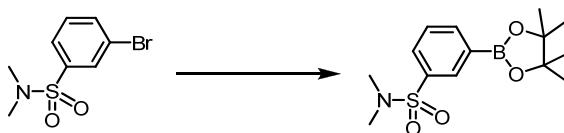
Procedimiento E: Preparación de 3-bromo-*N,N*,-dimetilbencensulfonamida



[193] A una solución en agitación de dimetilamina (6,00 mL, solución acuosa 40% p/p) en THF (20 mL) a 5 °C se agregó una solución de cloruro de 3-

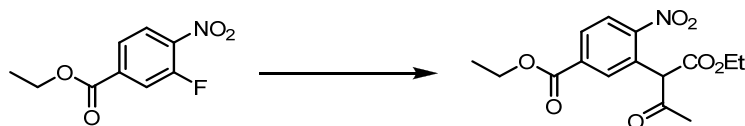
bromobencensulfonilo (5,11 g, 20mmol) en THF (10 mL) a lo largo de 5 min. Luego de la adición, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el residuo resultante se particionó entre agua (25 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con más CH₂Cl₂ (20 mL x 2). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 3-bromo-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (5,30 g, cuant.) como cristales blancos. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 2,76 (6H, s), 7,44 (1H, dt, *J* 7,8, 0,3 Hz), 7,71-7,77 (2H, m), 7,94 (1H, dt, *J* 1,8, 0,3 Hz).

Procedimiento F: Preparación de *N,N*-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno sulfonamida



[194] Una solución en agitación de 3-bromo-*N,N*-dimetil-bencensulfonamida (2,0 g, 7,57 mmol) 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,31 g, 9,09 mmol) y acetato de potasio (2,23 g, 22,7 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 min antes de agregar complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (309 mg, 0,38 mmol). La solución resultante se calentó a 80 °C bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, y luego se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (20 mL x 2). Los materiales orgánicos combinados luego se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo así obtenido se purificó sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en *n*-hexano 20%, para dar *N,N*-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida (1,60 g, 68%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,37 (12H, s), 2,74 (6H, s), 7,56 (1H, dd, *J* 7,4, 7,4 Hz), 7,88 (1H, ddd, *J* 7,9, 1,9, 1,3 Hz), 8,03 (1H, dd, *J* 7,4, 1,1 Hz), 8,22 (1H, br. s).

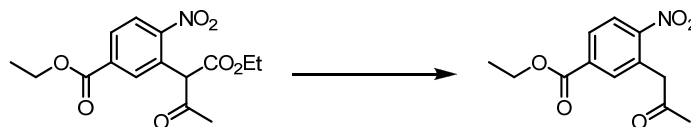
Procedimiento G: Preparación de 3-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-4-nitro-benzoato de etilo



[195] A una mezcla en agitación de 3-fluoro-4-nitro-benzoato de etilo (5,30 g, 24,9 mmol) y acetoacetato de etilo (3,80 mL, 29,9 mmol) en DMF (25 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio (6,87 g, 49,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se volcó sobre HCl acuoso (1 M, 40 mL). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las

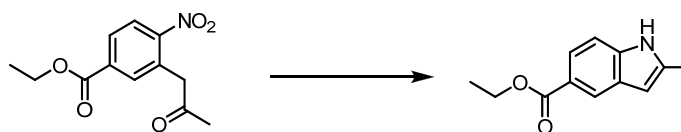
fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NH_4Cl (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 3-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-4-nitro-benzoato de etilo (8,70 g, 97%) como un aceite amarillo. ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1,13 (3H, t, J 6,9 Hz), 1,44 (3H, t, J 7,2 Hz), 1,90 (3H, s), 2,29 (1H, s), 4,17 – 4,31 (2H, m), 4,44 (2H, q, J 6,9 Hz), 7,99 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,02 (1H, d, J 8,5 Hz), 8,12 (1H, d, J 8,5 Hz), 13,07 (1H, s).

Procedimiento H: Preparación de 3-acetonil-4-nitro-benzoato de etilo



[196] Una mezcla en agitación de 3-(1-etoxicarbonil-2-oxo-propil)-4-nitro-benzoato de etilo (8,70 g, 24,2 mmol) y agua (7 mL) en DMSO (70 mL) se calentó a 155 °C durante 2 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo crudo así obtenido se purificó sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con acetato de etilo en *n*-hexano 25%, luego 40%, para dar 3-acetonil-4-nitro-benzoato de etilo (5,03 g, 83%) como un sólido color amarillo claro. ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1,43 (3H, t, J 7,2 Hz), 2,35 (3H, s), 4,22 (2H, s), 4,45 (2H, q, J 7,2 Hz), 7,96 (1H, d, J 1,2 Hz), 8,10-8,18 (2H, m).

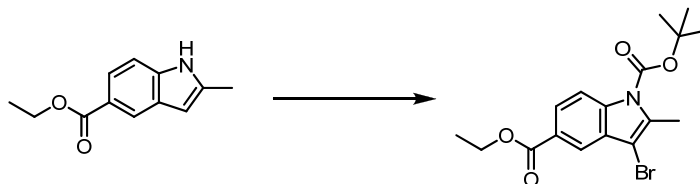
Procedimiento I: Preparación de 2-metil-1H-indol-5-carboxilato de etilo



[197] A una solución en agitación de 3-acetonil-4-nitro-benzoato de metilo (600 mg, 2,53 mmol) y formiato de amonio (7,92 g, 125 mmol) en metanol (120

mL) se agregó paladio sobre carbono (10% p/p; 3,20 g), suspendido en agua (4,5 mL), bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla luego se sumergió en un baño de aceite precalentado y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, lavando con metanol (10 mL x 2). El material filtrado se concentró y luego se recogió en CH₂Cl₂ (200 mL), se lavó con agua (50 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 2-metil-1H-indol-5-carboxilato de etilo (3,70 g, 91%) como un sólido blanco opaco. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,43 (3H, t, *J* 7,2 Hz), 2,47 (3H, s), 4,40 (2H, q, *J* 7,2 Hz), 6,33 (1H, s), 7,29 (1H, d, *J* 9,0 Hz), 7,86 (1H, dd, *J* 9,0, 1,8 Hz), 8,16 (1H, br.s), 8,30 (1H, d, *J* 1,8 Hz).

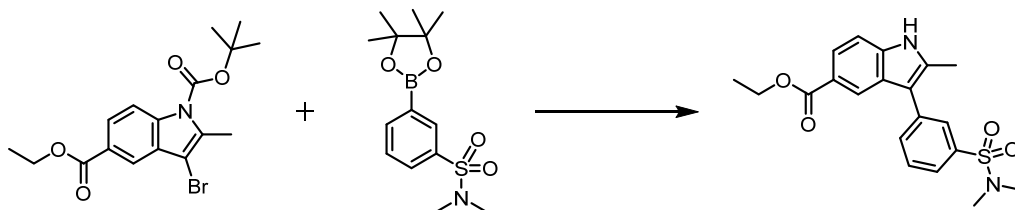
Procedimiento J: Preparación de 3-bromo-2-metil-1H-indol-1,5-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 5-etilo



[198] A una solución en agitación de 2-metil-1H-indol-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,46 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agregó 1-bromopirrolidin-2,5-diona (460 mg, 2,58 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C antes de agregar de 4-(dimetilamino)piridina (300 mg, 2,46 mmol) seguida por una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,07 g, 4,9 mmol) en de CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 h, se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en *n*-hexano 10%, para dar 3-bromo-2-metil-1H-indol-1,5-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 5-etilo (760 mg, 81%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,45 (3H, t, *J* 7,2 Hz), 1,71 (9H, s), 2,68 (3H, s), 4,44 (2H, q,

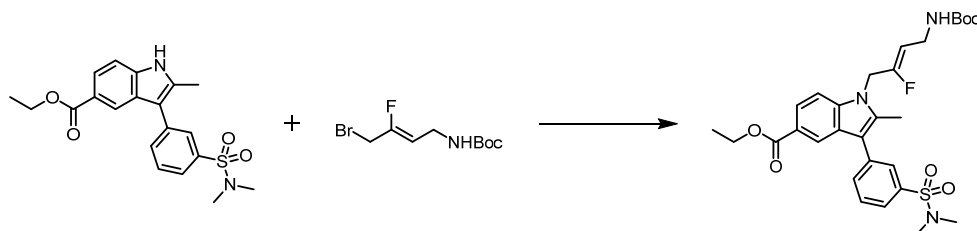
J 7,2 Hz), 8,02 (1H, dd, J 9,0, 1,8 Hz), 8,16 (1H, dd, J 9,0 Hz), 8,19 (1H, d, J 1,8 Hz).

Procedimiento K: Preparación de 3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo



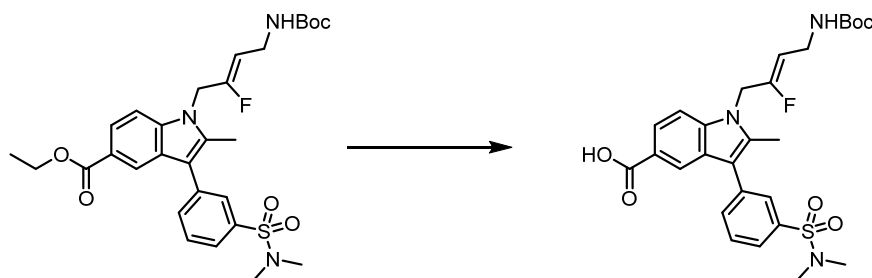
[199] Una solución agitada de 3-bromo-2-metil-1*H*-indol-1,5-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 5-etilo (900 mg, 2,35 mmol), *N,N*-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencensulfonamida (186 mg, 0,60 mmol), solución acuosa de carbonato de potasio (21,2 mL, 42,4 mmol) y 1,4-dioxano (9 mL) se desgasificó pasando nitrógeno a través de la misma durante 5 minutos. Luego se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (272 mg, 0,24 mmol) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C a lo largo de 16 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®, lavando con acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo así obtenido luego se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL) con agitación y se agregó ácido trifluoroacético (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró al vacío. Se agregó metanol (5 mL) al residuo y el precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH (1 mL x 2), y se secó bajo vacío para dar 3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (585 mg, 51%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J 7,1 Hz), 2,56 (3H, s), 2,84 (6H, s), 4,39 (2H, q, J 7,0 Hz), 7,39 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,69 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,75 – 7,80 (2H, m), 8,27 (1H, br. s), 8,36 (1H, br. s).

Procedimiento L: Preparación de (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo



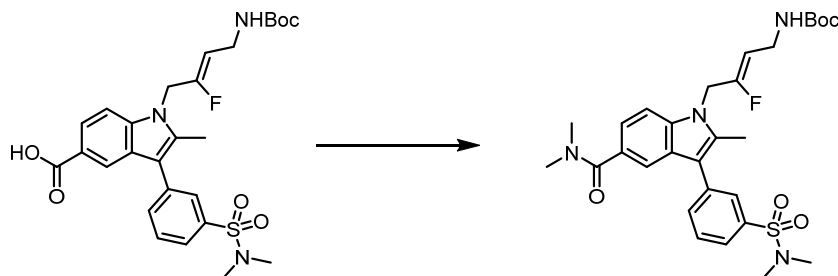
[200] Una mezcla de 3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (130 mg, 0,34 mmol), carbonato de cesio (132 mg, 0,4 mmol) y (Z)-4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (99,0 mg, 0,37 mmol) en DMF (1,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó agua (13 mL), seguida por salmuera (2,6 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y el precipitado se filtró y se secó bajo vacío. El sólido crudo así obtenido se purificó sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con una mezcla de *n*-hexano, DCM y acetato de etilo en una relación de 4:4:1, luego 2:2:1 para dar (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (150 mg, 78%) como un aceite color gris claro. ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1,40 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,42 (9H, s), 2,51 (3H, s), 2,83 (6H, s), 3,82 (2H, t aparente, J 5,2 Hz), 4,38 (2H, q, J 7,1 Hz), 4,73 – 4,87 (1H, m), 4,86 (2H, d, J 9,8 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,7 Hz), 7,65 – 7,79 (3H, m), 7,90 (1H, dd, J 1,6, 1,6 Hz), 7,97 (1H, dd, J 8,7, 1,6 Hz), 8,33 (1H, d, J 1,2 Hz).

Procedimiento M: Preparación de ácido (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico



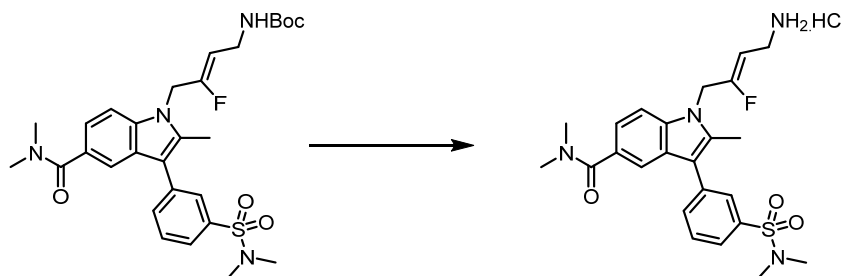
[201] A una solución en agitación de (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (469 mg, 0,82 mmol) en MeOH (18 mL) se agregó solución acuosa de KOH (10% p/p; 9 mL). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo así obtenido se colocó en agua (20 mL) y se acidificó agregando HCl 2 M (aq) hasta pH=4,5. El producto se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar ácido (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (390 mg, 87%) como un sólido blanco opaco. ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,36 (9H, s), 2,52 (3H, s), 2,70 (6H, s), 3,58 (2H, br. s), 4,98 – 5,17 (1H, m), 5,15 (2H, d, *J* 14,2 Hz), 7,00 (1H, br. s), 7,68 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,71 – 7,83 (5H, m), 8,18 (1H, d, *J* 1,1 Hz), 12,49 (1H, br. s).

Procedimiento N: Preparación de (Z)-(4-(5-(dimetilcarbamoil)-3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1H-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo.



[202] A una mezcla en agitación de clorhidrato de dimetilamina (10 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,5 mL), se agregó trietilamina (57 μ L, 0,41 mmol) a temperatura ambiente. Luego de 10 minutos se agregó ácido (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (45,0 mg, 0,08 mmol), seguido por HATU (38,0 mg, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con agua (10 mL). El sólido amarillo pálido así obtenido se filtró y se lavó con HCl acuoso (1 M; 5 mL) y agua (5 mL), y luego se secó en un horno a 60 °C para dar (Z)-(4-(5-(dimetilcarbamoil)-3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1H-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (45,0 mg, 95%) como un sólido amarillo pálido. ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 2,52 (3H, s), 2,79 (6H, s), 3,10 (6H, br. s), 3,82 – 3,86 (2H, m), 4,71 – 4,86 (1H, m), 4,84 (2H, d, J 9,5 Hz), 7,34 (2H, d aparente, J 1,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J 7,6, 7,6 Hz), 7,71 – 7,77 (3H, m), 7,87 (1H, dd, J 1,5, 1,5 Hz).

Procedimiento O: Preparación de clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-indol-5-carboxamida
(Compuesto **6**)

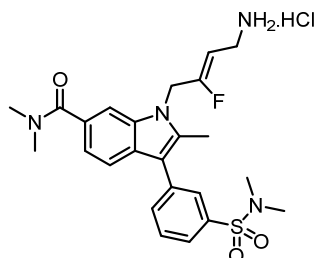


[203] A una solución en agitación de (Z)-4-(5-(dimetilcarbamoil)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (45,0 mg, 0,08 mmol) en metanol (1 mL) se agregó HCl (2 M en éter dietílico, 4,0 mL, 8,0 mmol). La reacción luego se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. Se agregó acetato de etilo (2 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 5 min formándose un fino precipitado blanco. El sólido blanco se recogió y se secó para dar clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-indol-5-carboxamida (37,0 mg, 98%) como un sólido blanco de bajo punto de fusión; ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,54 (3H, s), 2,69 (6H, s), 2,97 (6H, s), 3,43 – 3,54 (2H, m), 5,09 (1H, dt, J 36,0, 7,5 Hz), 5,23 (2H, d, J 12,5 Hz), 7,28 (1H, dd, J 8,4, 1,4 Hz), 7,56 (1H, d, J 1,3 Hz), 7,66 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,69 – 7,86 (4H, m), 7,98 (2H, br. s).

EJEMPLO 3

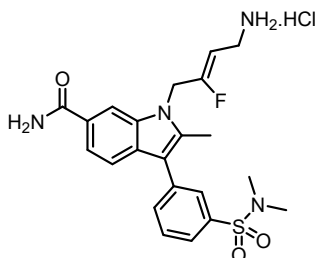
[204] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2.

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-indol-6-carboxamida (Compuesto **10**)



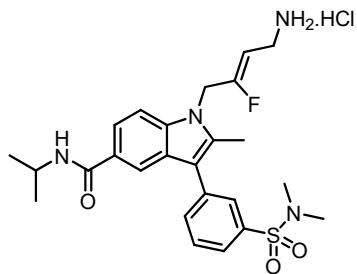
[205] Sólido blanco; p.f. 140-145 °C; ^1H -RMN (300 MHz; Metanol- d_4) δ ppm: 2,58 (3H, s), 2,78 (6H, s), 3,12 (3H, br. s), 3,16 (3H, br. s), 3,63 (2H, br. d, J 7,3 Hz), 4,89 (1H, dt, J 34,2, 7,5 Hz), 5,18 (2H, d, J 9,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J 8,3, 1,3 Hz), 7,59 – 7,65 (2H, m), 7,75 – 7,87 (4H m).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carboxamida (Compuesto **11**)



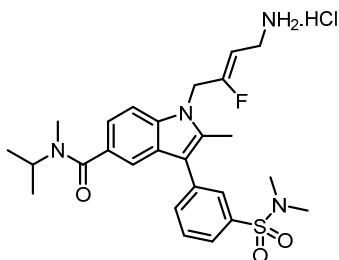
[206] Sólido blanco; p.f. 144-147 °C; ^1H -RMN (300 MHz; Metanol- d_4) δ ppm: 2,59 (3H, s), 2,78 (6H, s), 3,64 (2H, br. d, J 7,4 Hz), 4,92 (1H, dt, J 33,6, 7,5 Hz), 5,21 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,61 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J 8,4, 1,5 Hz), 7,76 – 7,87 (4H, m), 8,11 (1H, d, J 0,9 Hz)

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimeilsulfamoil)fenil)-*N*-isopropil-2-metil-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **35**)



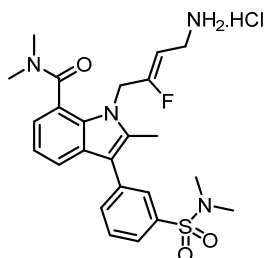
[207] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,86 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 3H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 5,05 (dt, $J = 36,0, 7,3$ Hz, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 1H), 3,55 – 3,39 (m, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,15 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoi)fenil)-*N*-isopropil-*N*,2-dimetil-1*H*-indol-5-carboxamida
(Compuesto **36**)



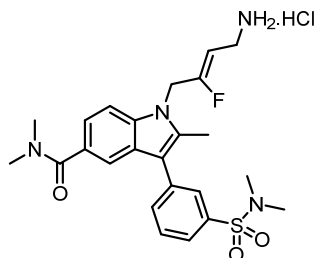
[208] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,95 (s, 3H), 7,85 – 7,69 (m, 4H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 5,08 (dt, $J = 35,9, 7,3$ Hz, 1H), 3,70 – 3,57 (m, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,69 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-indol-7-carboxamida (Compuesto **47**)



[209] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 7,86 – 7,77 (m, 5H), 7,64 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,9, 7,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 18,5 Hz, 2H), 4,36 (dt, J = 34,3, 7,5 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,53 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **52**)

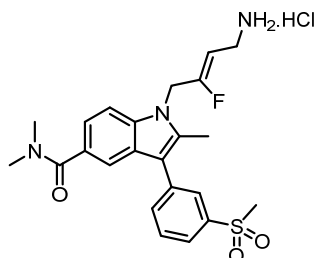


[210] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 7,87 – 7,84 (m, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 3H), 7,67 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 5,39 – 5,26 (m, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 2H), 3,53 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,77 (s, 6H), 2,54 (s, 3H).

EJEMPLO 4

[211] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos F, G, H, I, J, K, L, M, N y O.

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-*N,N*,2-trimetil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **50**)

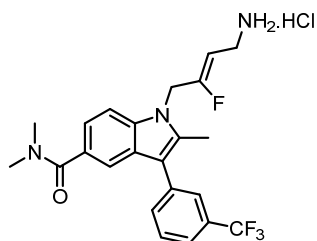


[212] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,03 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,95 (dt, $J = 7,5$, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dt, $J = 7,7$, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,5$, 1,6 Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 4,97 (dt, $J = 34,2$, 7,2 Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,13 (s, 6H), 2,58 (s, 3H).

EJEMPLO 5

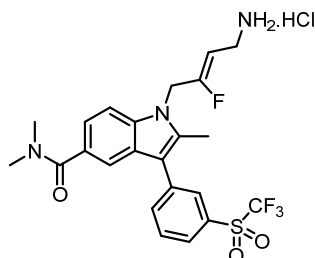
[213] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos G, H, I, J, K, L, M, N y O.

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-*N,N*,2-trimetil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **56**)



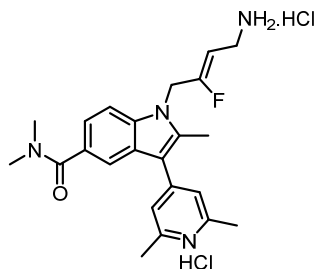
[214] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 7,78 – 7,64 (m, 4H), 7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,5$, 1,6 Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,85 (dt, $J = 33,9$, 6,9 Hz, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,56 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-*N,N*,2-trimetil-3-(3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **57**)



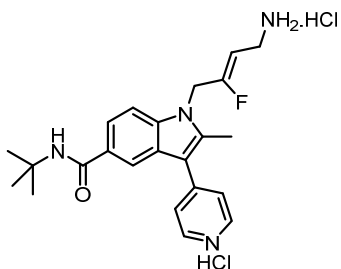
[215] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,15 – 8,04 (m, 3H), 7,94 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,96 (dt, J = 34,1, 7,2 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,59 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **90**)



[216] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,31 (s, 3H), 7,80 (s, 3H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 5,22 (dt, J = 34,9, 7,2 Hz, 1H), 3,52 – 3,39 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,78 (s, 6H), 2,68 (d, J = 5,3 Hz, 3H).

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-*N*-(*tert*-butil)-2-metil-3-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **91**)

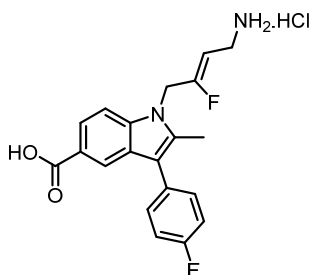


[217] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,84 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 8,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,7$, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 5,12 (dt, $J = 35,4$, 7,4 Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 6,9$, 3,7 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

EJEMPLO 6

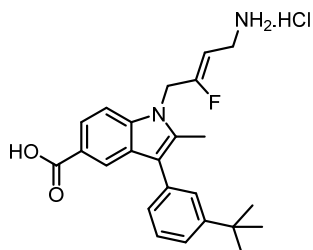
[218] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos G, H, I, J, K, L, M y O.

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **23**)



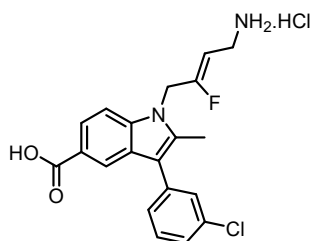
[219] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,13 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,6$, 5,7 Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,22 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 5,04 (dt, $J = 35,9$, 7,3 Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,49 (s, 3H).

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*tert*-butil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **31**)



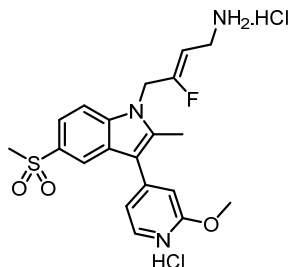
[220] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,47 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 3H), 7,79 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 5,07 (dt, J = 35,9, 7,3 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **28**)



[221] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,27 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 5,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,84 (dt, J = 34,1, 7,4 Hz, 1H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-metil-5-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-1-il)but-2-en-1-amina (Compuesto **98**)

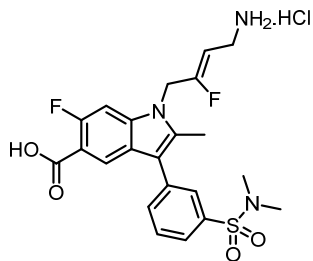


[222] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,31 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,06 (s, 4H), 7,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 5,15 (dt, $J = 35,9, 7,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,52 – 3,41 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

EJEMPLO 7

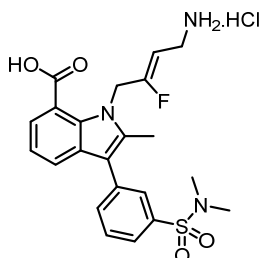
[223] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos E, F, G, H, I, J, K, L, M y O.

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)fenil)-6-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **21**)



[224] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,86 (dt, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 4,92 (dt, $J = 34,1, 7,5$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,57 (s, 3H).

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamilo)fenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxílico (Compuesto **48**)

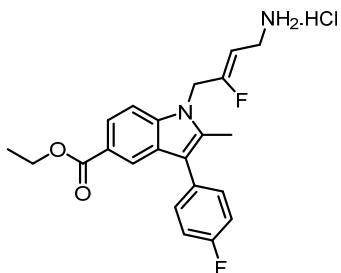


[225] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 7,83 – 7,78 (m, 4H), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,55 (dt, J = 34,3, 7,5 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,55 (s, 3H).

EJEMPLO 8

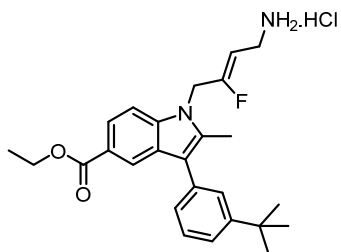
[226] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos G, H, I, J, K, L y O.

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (Compuesto **24**)



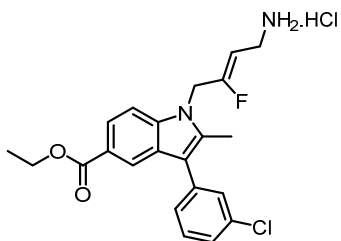
[227] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 2H), 7,26 (dd, J = 8,8 Hz, 2H), 5,20 – 5,09 (m, 2H), 4,85 (dt, J = 34,1, 7,5 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*tert*-butil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (Compuesto **30**)



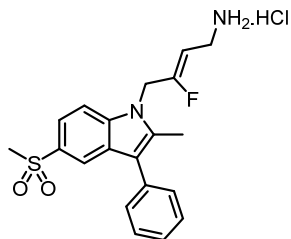
[228] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,80 (dd, $J = 8,7$, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,40 (dt, $J = 7,9$, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dt, $J = 7,4$, 1,5 Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 5,11 (dt, $J = 35,9$, 7,6 Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-clorofenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (Compuesto **27**)



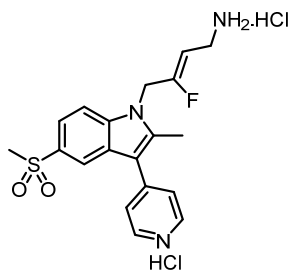
[229] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,24 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 5,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,85 (dt, $J = 34,0$, 7,5 Hz, 1H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(2-metil-5-(metilsulfonil)-3-fenil-1*H*-indol-1-il)but-2-en-1-amina (Compuesto **87**)



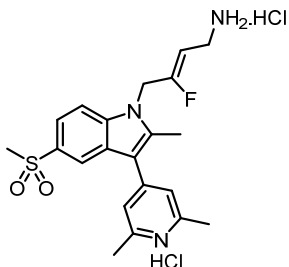
[230] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,12 (dd, $J = 1,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 4H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 5,22 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 4,88 (dt, $J = 33,9, 7,4$ Hz, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(2-metil-5-(metilsulfonil)-3-(piridin-4-il)-1*H*-indol-1-il)but-2-en-1-amina (Compuesto **88**)



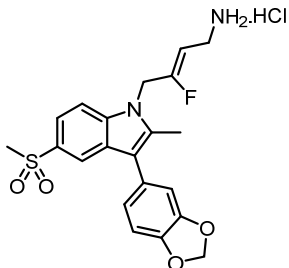
[231] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 8,41 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,93 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,5, 0,6$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 5,20 (dt, $J = 34,1, 7,4$ Hz, 1H), 4,90 (s, 7H), 3,66 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-4-(3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **89**)



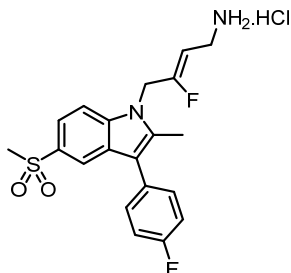
[232] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,34 (dd, $J = 1,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,88 – 7,83 (m, 3H), 5,32 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 5,18 (dt, $J = 34,1, 7,4$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,76 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **92**)



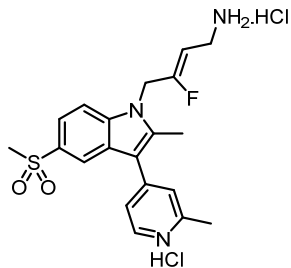
[233] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,10 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 7,7, 0,7$ Hz, 1H), 6,96 – 6,91 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,80 (dt, $J = 35,2, 7,5$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(3-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-il)but-2-en-1-amina (Compuesto **93**)



[234] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,11 – 8,07 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 5,21 (dd, J = 9,5, 1,3 Hz, 2H), 4,89 (dt, J = 35,3, 7,5 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(2-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-il)but-2-en-1-amina (Compuesto **94**)

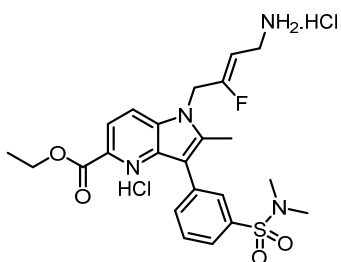


[235] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,71 (dd, J = 6,3, 0,7 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 5,19 (dt, J = 34,1, 7,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

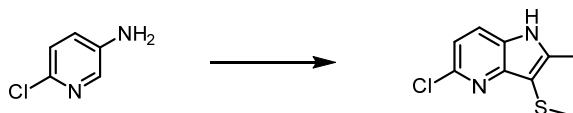
EJEMPLO 9

[236] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, P, Q, R, J, K, L y O.

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (Compuesto **42**)

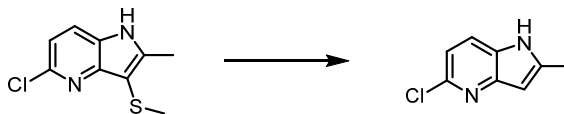


Procedimiento P: Preparación de 5-cloro-2-metil-3-(metiltio)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina



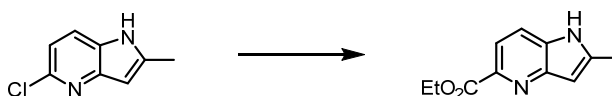
[237] A una solución de 6-cloropiridin-3-amina (6,72 g, 62,0 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) a -78°C se agregó una solución de *t*-BuOCl (124 mmol, 14 mL) en CH₂Cl₂ (50 mL). La reacción se agitó durante 30 min antes de agregar metiltioacetona (62,0 mmol, 6,47 g) en CH₂Cl₂ (50 mL). Después de 90 min, se agregó una solución de NEt₃ (62,0 mmol, 9,60 mL) en CH₂Cl₂ (50 mL) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (20:1) para dar 5-cloro-2-metil-3-(metiltio)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (9,50 g, 72%).

Procedimiento Q: Preparación de 5-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina



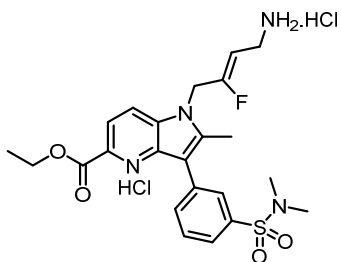
[238] Una mezcla de 5-cloro-2-metil-3-(metiltio)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (9,50 g, 45,0 mmol), AcOH (80 mL) y níquel Raney (~150 g) en etanol (85% p/p, 300 mL) se agitó durante 6 h. El níquel Raney se retiró mediante filtración a través de Celite® y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano 50% para dar 5-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (2,70 g, 36%) como un sólido marrón.

Procedimiento R: Preparación de 2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo



[239] Una mezcla de 5-cloro-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (2,70 g, 16,0 mmol) en etanol (100 ml), PdCl₂dppf (587 mg, 0,80 mmol) y Et₃N (4,80 g, 48,0 mmol) se transfirió a un autoclave de 300 mL y se aplicó una presión de monóxido de carbono de 15 bar. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se liberó la presión, la mezcla de reacción se concentró y luego se diluyó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano 50% para dar 2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (1,21 g, 37%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 9,75 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,49-4,42 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,38-1,33 (m, 3H).

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (Compuesto **42**)

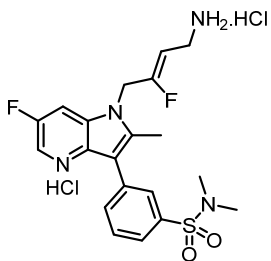


[240] ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,01 (s, 3H), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,79 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J = 7,8$, 1,5 Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 5,11 (dt, $J = 36,1$, 7,5 Hz, 1H), 4,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

EJEMPLO 10

[241] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos E, F, P, Q, J, K, L, y O.

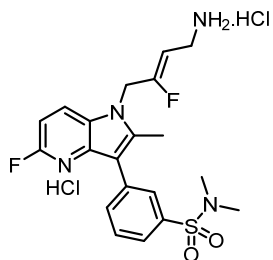
diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-6-fluoro-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **108**)



[242] ^1H RMN (300 MHz, $\text{Metanol}-d_4$) δ ppm: 8,74 (dd, $J = 8,6$, 2,2 Hz, 1H), 8,65 (dd, $J = 3,4$, 2,2 Hz, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 4H), 5,40 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H),

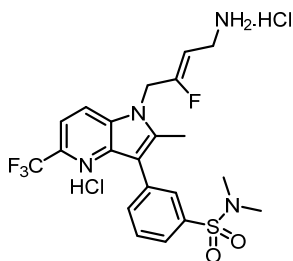
5,37 (dt, $J = 35,2, 7,4$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,66 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-fluoro-2-metil-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **109**)



[243] ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 8,25-8,21 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 3H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 5,30-5,27 (m, 2H), 5,21-5,10 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **110**)

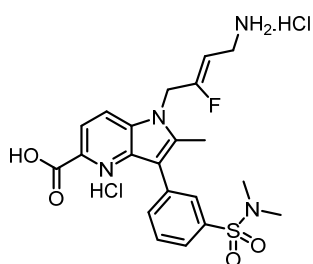


[244] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,14 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,05 – 7,87 (m, 5H), 7,80 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 5,37 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 5,09 (dt, $J = 36,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,70 (s, 3H).

EJEMPLO 11

[245] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, P, Q, R, J, K, L, M, y O.

diclorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)fenil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxílico (Compuesto 43)

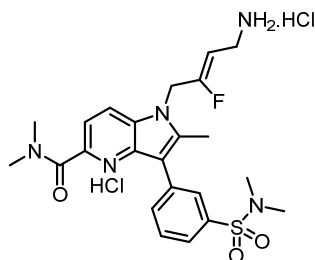


[246] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H) 8,02 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,78 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,70 (dt, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,10 (dt, $J = 35,9, 7,2$ Hz, 1H), 3,48 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,67 (s, 3H).

EJEMPLO 12

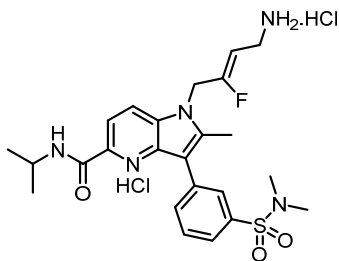
[247] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos E, F, P, Q, R, J, K, L, M, N y O.

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxamida (Compuesto **44**)



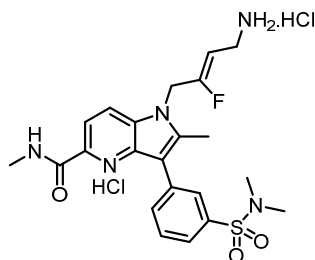
[248] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,18 – 8,10 (m, 2H), 8,03 (s, 3H), 7,97 (td, 1H), 7,77 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 5,14 (dt, $J = 35,8, 7,1$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,67 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N*-isopropil-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxamida (Compuesto **45**)



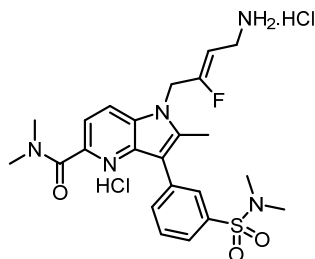
[249] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,42 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,01 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 5,12 (dt, $J = 35,8, 7,2$ Hz, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 1H), 3,54 – 3,38 (m, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,70 (s, 2H), 1,21 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N*,2-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxamida (Compuesto **46**)



[250] ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,24 – 7,97 (m, 6H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 5,14 (dt, J = 35,8, 7,0 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,84 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,72 (s, 6H), 2,67 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxamida (Compuesto **53**)

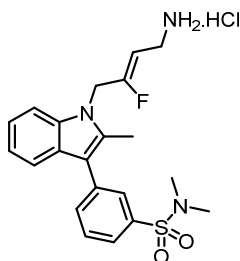


[251] ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,17 (dd, J = 1,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 3H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,42 (dt, J = 14,4, 6,4 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,69 (s, 6H).

EJEMPLO 13

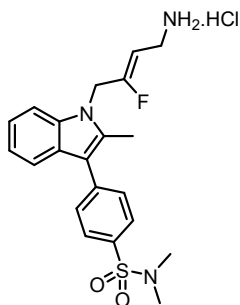
[252] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos J, K, L y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **2**).



[253] Sólido blanco; p.f. 242-245 °C; ¹H-RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ ppm: 2,52 (3H, s), 2,70 (6H, s), 3,47 (2H, br. d, *J* 7,1 Hz), 5,04 (1H, dt, *J* 36,0, 7,2 Hz), 51,9 (2H, d, *J* 12,3 Hz), 7,13 (1H, dt, *J* 7,0, 7,0, 1,0 Hz), 7,21 (1H, dt, *J* 6,9, 6,9, 1,1 Hz), 7,53 (1H, d, *J* 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,70 (1H, dd, *J* 7,2, 1,8 Hz), 7,73 – 7,76 (1H, m), 7,79 (1H, d, *J* 7,9 Hz), 7,83 (1H, dd, *J* 7,6, 1,7 Hz), 7,97 (2H, br. s).

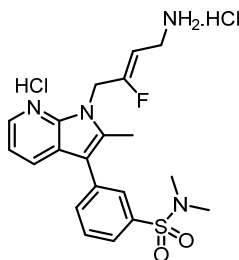
clorhidrato de (Z)-4-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **3**).



[254] Sólido vítreo; p.f. 145-150 °C; ¹H-RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ ppm: 2,55 (3H, s), 2,68 (6H, s), 3,41 -3,53 (2H, m), 5,06 (1H, dt, *J* 36,0, 7,3 Hz), 5,20

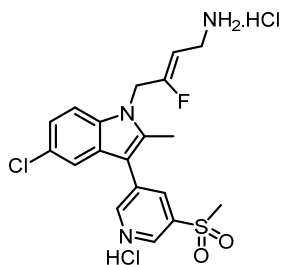
(2H, d, J 12,2 Hz), 7,13 (1H, dd, J 7,4, 7,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J 7,4, 7,4 Hz), 7,61 (2H, d aparente, J 7,9 Hz), 7,74 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,85 (2H, d, J 8,4 Hz), 8,04 (2H, br. s).

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N,N* dimetilbencensulfonamida (Compuesto **4**)



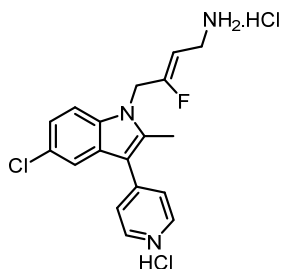
[255] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,31 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 3H), 7,87 (ddd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,69 (m, 4H), 7,23 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 5,02 (dt, J = 35,9, 7,3 Hz, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,59 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-4-(5-cloro-2-metil-3-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **65**)



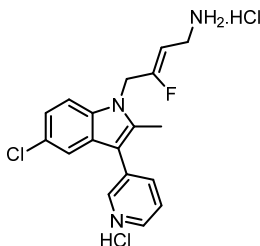
[256] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,25 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,86 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 5,03 (dt, J = 34,2, 7,5 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-4-(5-cloro-2-metil-3-(piridin-4-il)-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **76**)



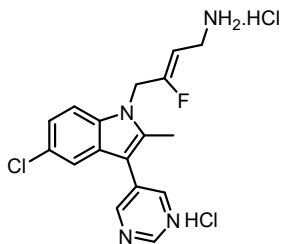
[257] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,86 (dd, $J = 2,0, 0,5$ Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J = 11,0, 1,1$ Hz, 3H), 5,11 (dt, $J = 34,1, 7,4$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-4-(5-cloro-2-metil-3-(piridin-3-il)-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **77**)



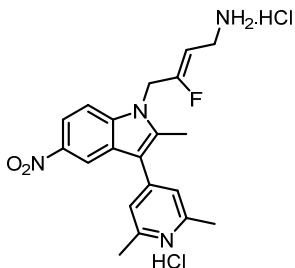
[258] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,99 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,74 (ddd, $J = 8,2, 2,1, 1,4$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,2, 5,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,05 (dt, $J = 34,1, 7,5$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-4-(5-cloro-2-metil-3-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **80**)



[259] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,32 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 7,63 (dd, $J = 2,0, 0,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 4,98 (dt, $J = 34,1, 7,5$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,60 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-4-(3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metil-5-nitro-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **101**)

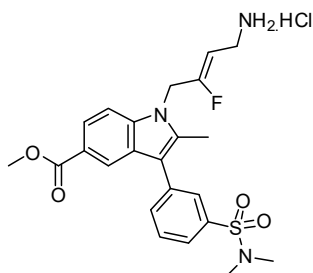


[260] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,94 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 5,41 (d, $J = 14,1$ Hz, 2H), 5,28 (dt, $J = 36,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,68 (s, 3H).

EJEMPLO 14

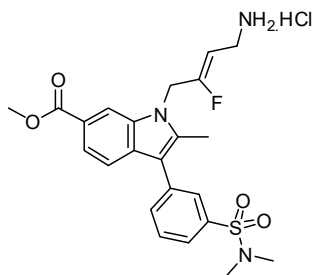
[261] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos E, F, G, H, I, J, K, L y O

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (Compuesto **5**).



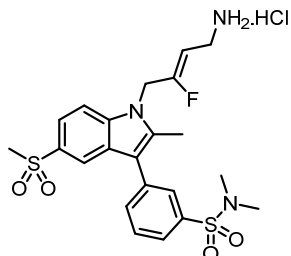
[262] Sólido blanco opaco; p.f. 242-244 °C; ^1H -RMN (300 MHz; d_6 -DMSO) δ ppm: 2,55 (3H, s), 2,73 (6H, s), 3,48 (2H, br. d, J 6,5 Hz), 3,83 (3H, s), 5,09 (1H, dt, J 36,0, 7,1 Hz), 5,27 (2H, d, J 12,7 Hz), 7,71 – 7,87 (6H, m), 7,91 (2H, br. s), 8,20 (1H, d, J 1,3 Hz).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (Compuesto **7**).



[263] Sólido blanco; p.f. 265-266 °C; ^1H -RMN (300 MHz; Metanol- d_4) δ ppm: 2,59 (3H, s), 2,78 (6H, s), 3,64 (2H, br. d, J 7,6 Hz), 3,95 (3H, s), 4,87 (1H, dt, J 34,0, 7,5 Hz), 5,23 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,61 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,76 – 7,86 (5H, m), 8,22 (1H, d, J 0,9 Hz).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **97**).

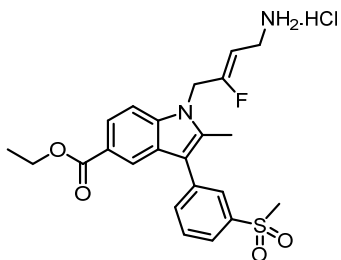


[264] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,07 (s, 3H), 8,06 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,93 – 7,80 (m, 3H), 7,80 – 7,71 (m, 3H), 5,33 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 5,14 (dt, $J = 36,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,72 (s, 6H), 2,57 (s, 3H).

EJEMPLO 15

[265] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos F, G, H, I, J, K, L y O.

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (Compuesto **17**).

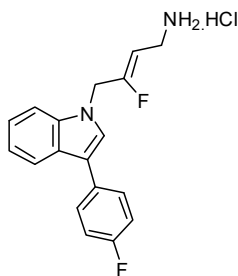


[266] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 2H), 7,88 – 7,79 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 5,10 (dt, $J = 35,9, 7,3$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,54 – 3,45 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

EJEMPLO 16

[267] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos K, L y O

clorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(3-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-1-il)but-2-en-1-amina (Compuesto 1).

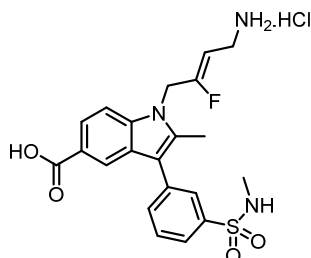


[268] Marrón pálido; p.f. 184-187 °C; ¹H-RMN (300 MHz; Metanol-*d*₄) δ ppm: 3,62 (2H, br. d, *J* 7,5 Hz), 4,96 (1H, dt, *J* 33,8, 7,5 Hz), 5,10 (2H, dd, *J* 10,7, 0,8 Hz), 7,14 – 7,22 (3H, m), 7,28 (1H, ddd, *J* 8,3, 7,1, 1,1 Hz), 7,48 (1H, s), 7,51 (1H, d, *J* 8,2 Hz), 7,63 – 7,70 (2H, m), 7,85 (1H, ddd, *J* 8,0, 1,1, 0,9 Hz).

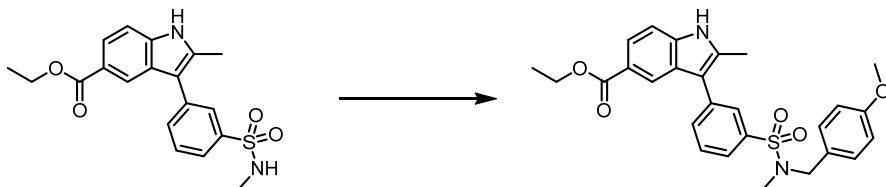
EJEMPLO 17

[269] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, G, H, I, J, K, S, L, M y T.

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **18**).

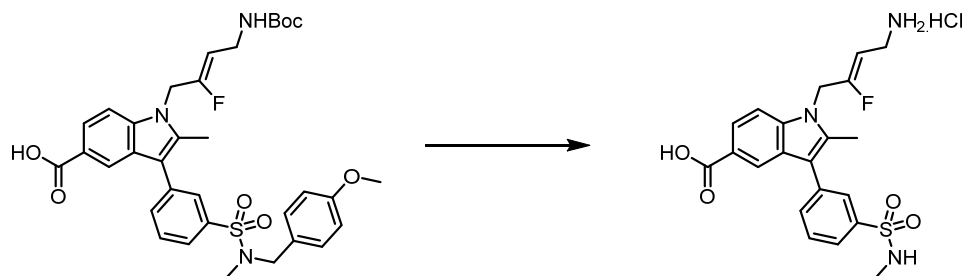


Procedimiento S: Preparación de 3-(3-(*N*-(4-metoxibencil)-*N*-metilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo



[270] A una suspensión en agitación de 2-metil-3-(3-(*N*-metilsulfamoil)fenil)-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (195 mg, 0,52 mmol) y carbonato de potasio (73,0 mg, 0,53 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente se agregó cloruro de 4-metoxibencilo (81 μ L, 0,58 mmol) y la agitación se continuó durante 3 h. Luego se agregó agua (10 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo crudo así obtenido se purificó sobre gel de sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo en *n*-hexano 35%, para dar 3-(3-(*N*-(4-metoxibencil)-*N*-metilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (105 mg, 41%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm: 1,37 (3H, t, J 7,1 Hz), 2,57 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,37 (2H, q, J 7,1 Hz), 6,88 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,28 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J 7,7, 7,7 Hz), 7,78 – 7,84 (2H, m), 7,93 – 7,97 (2H, m), 8,26 (1H, br. s), 8,38 (1H, br. s).

Procedimiento T: Preparación de clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(*N*-metilsulfamoil)fenil)-1*H*-indol-5-carboxílico
(Compuesto 18)

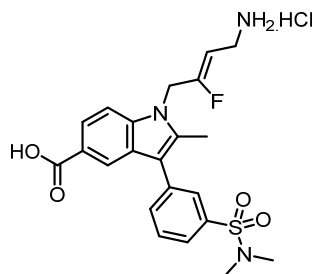


[271] A una solución en agitación de ácido (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N*-(4-metoxibencil)-*N*-metilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (95 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL), se agregó trifluoroácido acético (1 mL). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. Se agregó acetato de etilo (2 mL) seguido por HCl etéreo (2 M, 1,00 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 5 min formando un fino precipitado blanco. El sólido se recogió y se secó para dar clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(*N*-metilsulfamoil)fenil)-1*H*-indol-5-carboxílico (55 mg, 81%) como un sólido blanco opaco; p.f. 275-278 °C; ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,54 (3H, s), 3,34 (3H, br. s), 3,43 – 3,54 (2H, m), 5,09 (1H, dt, *J* 36,0, 7,4 Hz), 5,26 (2H, d, *J* 12,4 Hz), 7,60 (1H, q, *J* 5,0 Hz), 7,70 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,74 – 7,87 (5H, m), 7,95 (2H, br. s), 8,17 (1H, d, *J* 1,1 Hz).

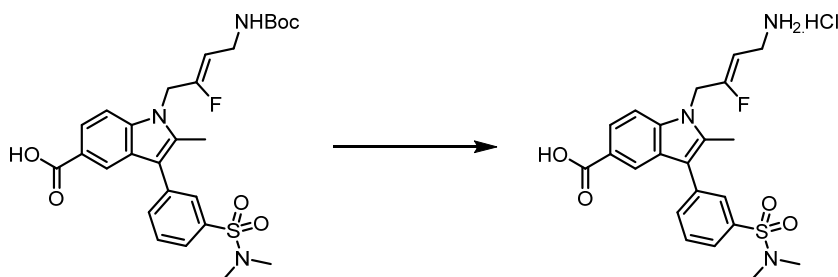
EJEMPLO 18

[272] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, G, H, I, J, K, L, M y U.

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **8**).



Procedimiento U: Preparación de clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **8**)



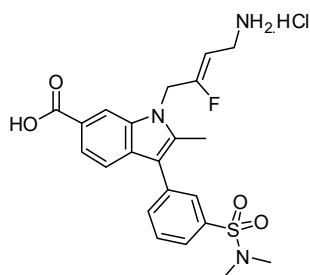
[273] A una solución en agitación de ácido (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (200 mg, 0,37 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL), se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío. El sólido así obtenido se purificó sobre gel de sílice C-18 en fase reversa (40 g), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en agua 20-50% (+ 0,1% de HCl) para dar clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (102 mg, 58%) como un sólido blanco opaco; p.f. 240-242 °C; ¹H-RMN (300 MHz; *d*₆-DMSO) δ ppm: 2,55 (3H, s), 2,71 (6H, s), 3,49 (2H, br. d, *J* 7,0 Hz), 5,07

(1H, dt, J 35,9, 7,3 Hz), 5,26 (2H, d, J 12,8 Hz), 7,70 (1H, d, J 8,7 Hz), 7,73 – 7,87 (7H, m), 8,20 (1H, d, J 1,2 Hz).

EJEMPLO 19

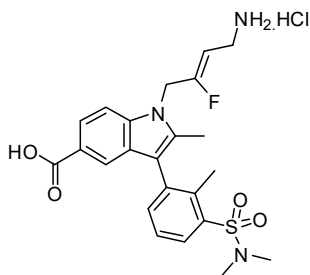
[274] Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18.

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-6-carboxílico (Compuesto **9**).



[275] Sólido blanco; p.f. 255-257 °C; ^1H -RMN (300 MHz; DMSO- d_6) δ ppm: 2,56 (3H, s), 2,70 (6H, s), 3,49 (2H, br. s), 5,02 (1H, dt, J 35,9, 7,3 Hz), 5,32 (2H, d, J 12,0 Hz), 7,58 (1H, d, J 8,3 Hz), 7,70 – 7,88 (5H, m), 7,94 (2H, br. s), 8,25 (1H, s), 12,67 (1H, s).

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **13**).



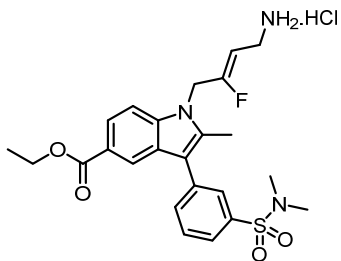
[276] Sólido beige; p.f. 180-185 °C; ^1H -RMN (300 MHz; DMSO- d_6) δ ppm: 2,28 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,84 (6H, s), 3,44 – 3,55 (2H, m), 5,03 (1H, dt, J 35,9,

7,2 Hz), 5,23 (2H, d, J 11,7 Hz), 7,51 – 7,56 (2H, m), 7,67 (1H, d, J 8,7 Hz), 7,70 (1H, d, J 1,2 Hz), 7,79 (1H, dd, J 8,6, 1,5 Hz), 7,82 – 7,94 (4H, m), 12,50 (1H, br. s).

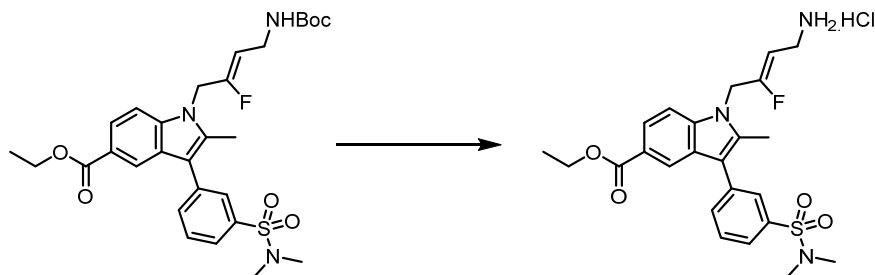
EJEMPLO 20

[277] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos E, F, G, H, I, J, K, L y V.

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (Compuesto **12**).



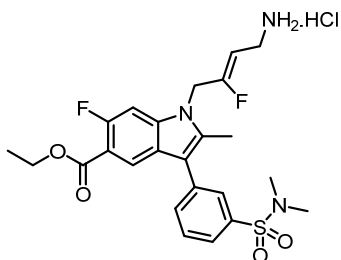
Procedimiento V: Preparación de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de clorhidrato de etilo (Compuesto **12**)



[278] A una solución en agitación de (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (510 mg, 0,89 mmol) en etanol (5 mL) se agregó HCl (2 M en éter dietílico, 20 mL, 40 mmol). La reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. Se agregó éter dietílico

(25 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 5 min formándose un fino precipitado blancuzco. El sólido se recogió y se secó para dar clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (403 mg, 89%) como un sólido blanco opaco; p.f. 145-147 °C; ¹H-RMN (300 MHz; Metanol-*d*₄) δ ppm: 1,38 (3H, t, *J* 7,1 Hz), 2,59 (3H, s), 2,81 (6H, s), 3,64 (2H, br. d, *J* 7,3 Hz), 4,36 (2H, q, *J* 7,1 Hz), 4,88 (1H, dt, *J* 33,8, 7,5 Hz), 5,19 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 7,58 (1H, d, *J* 8,7 Hz), 7,78 – 7,83 (3H, m), 7,87 (1H, br. s), 7,94 (1H, dd, *J* 8,7, 1,6 Hz), 8,29 (1H, d, *J* 1,2 Hz).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-6-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (Compuesto **22**)

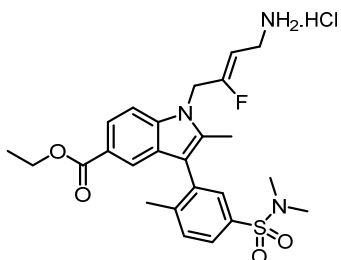


[279] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 – 7,72 (m, 4H), 7,67 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 5,13 (dt, *J* = 36,1, 7,4 Hz, 1H), 3,56 – 3,42 (m, 4H), 2,72 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

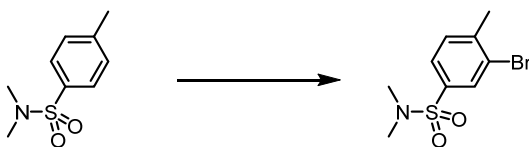
EJEMPLO 21

[280] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos W, F, G, H, I, J, K, L y V.

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (Compuesto **19**)

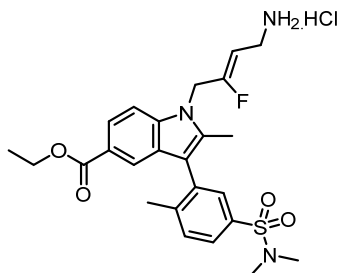


Procedimiento W: Preparación de 3-bromo-*N,N*,4-trimetilbencensulfonamida



[281] A una mezcla en agitación de *N,N*,4-trimetilbencensulfonamida (1,00 g, 5,0 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (4,5 mL, 84 mmol) a temperatura ambiente se agregó 1-bromopirrolidin-2,5-diona (983 mg, 5,5 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción luego se volcó sobre agua fría y el precipitado blancuzco resultante se filtró y se secó para dar 3-bromo-*N,N*,4-trimetilbencensulfonamida (1,36 g, 97%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (300 MHz; Metanol- d_4) δ ppm: 2,50 (3H, s), 2,70 (6H, s), 7,56 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,67 (1H, dd, J 8,0, 1,8 Hz), 7,93 (1H, d, J 1,8 Hz).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(*N,N*-dimetilsulfamiloil)-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (Compuesto **19**).

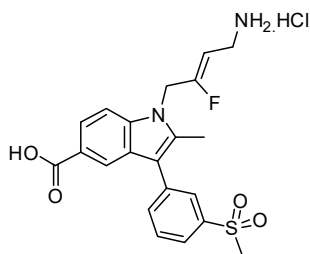


[282] Sólido blanco opaco; p.f. 147-150 °C; ^1H -RMN (300 MHz; DMSO- d_6) δ ppm: 1,28 (3H, t, J 7,1 Hz), 2,22 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,68 (6H, s), 3,49 (2H, d, J 7,1 Hz), 4,26 (2H, q, J 7,1 Hz), 5,05 (1H, dt, J 35,5, 7,2 Hz), 5,25 (2H, d, J 12,0 Hz), 7,53 (1H, s), 7,70 – 7,83 (5H, m), 7,91 (2H, br. s).

EJEMPLO 22

[283] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos F, G, H, I, J, K, L M y U.

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **14**).

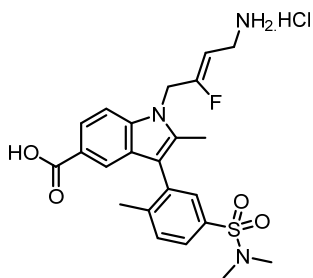


[284] Sólido blanco opaco; p.f. 268-269 °C; ^1H -RMN (300 MHz; Metanol- d_4) δ ppm: 2,58 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,64 (2H, br. d, J 7,3 Hz), 4,88 (1H, dt, J 34,0, 7,5 Hz), 5,19 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,57 (1H, d, J 8,7 Hz), 7,82 (1H, dd, J 7,5, 7,5 Hz), 7,87 (1H, ddd, J 7,7, 1,5, 1,5 Hz), 7,95 (1H, dd, J 8,9, 1,6 Hz), 7,98 (1H, ddd, J 7,7, 1,5, 1,5 Hz), 8,03 (1H, s), 8,28 (1H, d, J 1,2 Hz).

EJEMPLO 23

[285] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos W, F, G, H, I, J, K, L, M y U.

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)-2-metilfenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **20**).

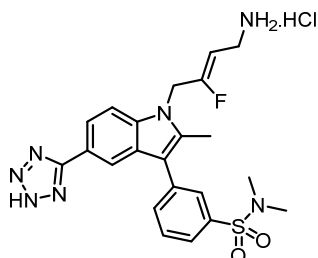


[286] Sólido blanco opaco; p.f. 248-251 °C; ¹H-RMN (300 MHz; DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,21 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,45 – 3,55 (2H, m), 5,06 (1H, dt, *J* 35,9, 7,1 Hz), 5,24 (2H, d, *J* 12,2 Hz), 7,52 (1H, s), 7,67 – 7,82 (5H, m), 7,98 (2H, br. s), 12,47 (1H, br. s).

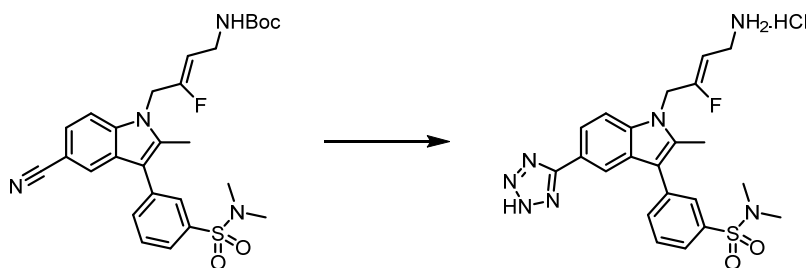
EJEMPLO 24

[287] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos G, H, I, J, K, L, X y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **29**)



Procedimiento X: Preparación de clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **29**)



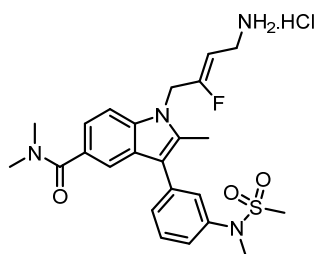
[288] Una solución en agitación de (Z)-4-(5-ciano-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de trietilamina (94,1 mg, 0,68 mmol) y azida de sodio (44,4 mg, 0,68 mmol) en DMF (2 mL) bajo N₂ se calentó a 100 °C durante 5h. La mezcla de reacción se particionó entre HCl acuoso (2 M, 20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄. El análisis ¹H-RMN del material crudo indicó solamente 10% de conversión. El residuo crudo se colocó en tolueno (2 mL) y a esto se agregó clorhidrato de trietilamina (94,1 mg, 0,68 mmol) seguido por azida de sodio (44,4 mg, 0,68 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se particionó entre HCl acuoso (2 M, 20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (20 mL), se

secó sobre Na_2SO_4 . El material crudo se purificó sobre gel de sílice (adsorbido sobre 1 g; 10 g de sílice en total) eluyendo con acetato de etilo en hexano 50% seguido por acetato de etilo para dar clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (14,0 mg, 11%). ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,27 (dd, $J = 1,7, 0,6$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,89 – 7,79 (m, 4H), 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 4,96 (dt, $J = 34,1, 7,3$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,60 (s, 3H).

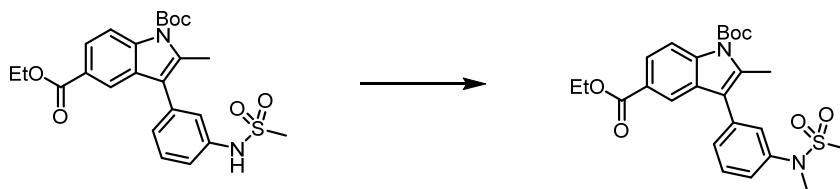
EJEMPLO 25

[289] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos G, H, I, J, Y, K, L, M, N y O.

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-*N,N*,2-trimetil-3-(3-(*N*-metilmetilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **39**)



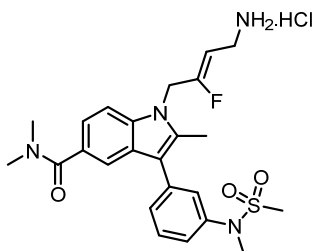
Procedimiento Y: Preparación de 2-metil-3-(3-(*N*-metilmetilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-1,5-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 5-etilo



[290] A una solución en agitación de 2-metil-3-(3-(metilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-1,5-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 5-etilo (150 mg, 0,32 mmol) en DMF

(3 mL) se agregó carbonato de potasio (65,8 mg, 0,48 mmol) seguido por iodometano (30 μ L, 0,48 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado resultante se aisló mediante filtración. El sólido se disolvió en diclorometano, y luego se secó sobre MgSO_4 . Luego de la eliminación del solvente al vacío, se obtuvo 2-metil-3-(3-(*N*-metilmetilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-1,5-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) 5-etilo (153 mg, 99%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,23 (dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 1,8, 0,7$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,39 – 7,48 (m, 3H), 4,39 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,74 (s, 9H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-*N,N*,2-trimetil-3-(3-(*N*-metilmetilsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **39**)

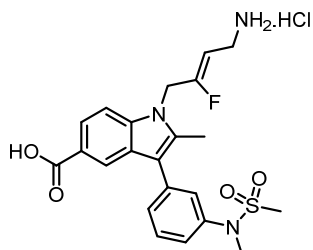


[291] ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,20 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 3H), 5,23 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 5,06 (dt, $J = 36,2, 7,2$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

EJEMPLO 26

[292] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos G, H, I, J, Y, K, L, y O.

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(N-metilmetsulfonamido)fenil)-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **38**)

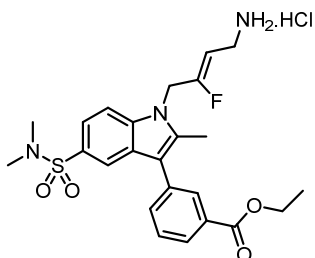


[293] ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,20 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 5,23 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 5,06 (dt, $J = 36,0$, 7,2 Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,32 (s, 5H), 3,00 (s, 3H), 2,53 (s, 1H).

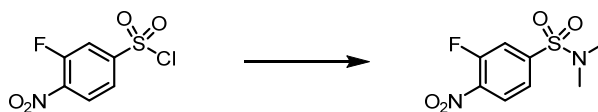
EJEMPLO 27

[294] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos Z, G, H, I, J, K, L y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)benzoato de etilo (Compuesto **33**)

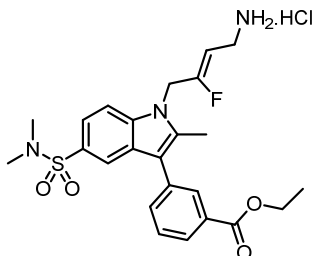


Procedimiento Z: Preparación de 3-fluoro-*N,N*-dimetil-4-nitrobenzensulfonamida



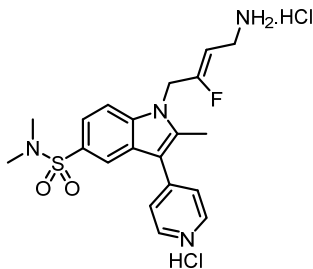
[295] A una solución en agitación de clorhidrato de dimetilamina (340 mg, 4,17 mmol) en diclorometano a 0 °C se agregó trietilamina (1,28 mL, 9,18 mmol). Luego de agitar durante 2 minutos, se agregó cloruro de 3-fluoro-4-nitrobenzensulfonilo (1,00 g, 4,17 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante otros 20 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre diclorometano (30 mL) y agua (10 mL) y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para dar 3-fluoro-*N,N*-dimetil-4-nitrobenzensulfonamida (1,02 g, 98%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,23 (dd, $J = 8,7, 6,8$ Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 1,57 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)benzoato de etilo (Compuesto **33**)



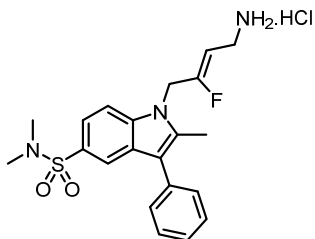
[296] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,98 (dt, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 3H), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 (dt, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 5,13 (dt, $J = 36,0, 7,3$ Hz, 1H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-*N,N*,2-trimetil-3-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-sulfonamida (Compuesto **81**)



[297] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 8,18 (s, 3H), 8,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 5,31 (dt, $J = 35,2, 7,6$ Hz, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,62 (s, 6H).

(*Z*)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-*N,N*,2-trimetil-3-fenil-1*H*-indol-5-sulfonamida (Compuesto **86**)

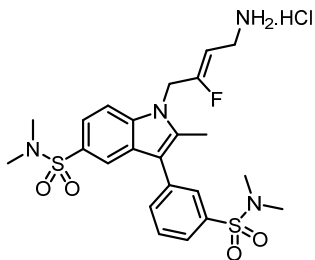


[298] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 7,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,6$, 1,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 5,21 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,91 (dt, $J = 35,3$, 7,5 Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,57 (s, 3H).

EJEMPLO 28

[299] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, Z, G, H, I, J, K, L y O.

clorhidrato de (*Z*)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-indol-5-sulfonamida (Compuesto **58**)

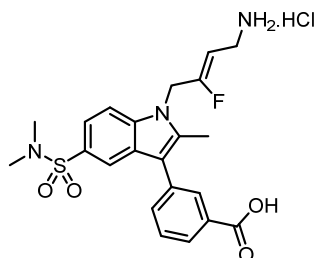


[300] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 7,99 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 – 7,79 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,7$, 1,7 Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 4,94 (dt, $J = 34,4$, 7,3 Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,67 (s, 6H), 2,62 (s, 3H).

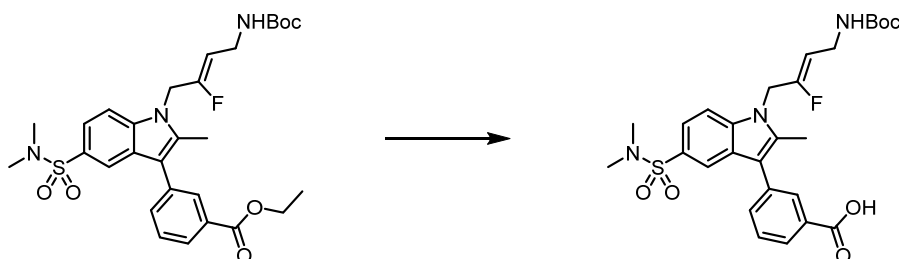
EJEMPLO 29

[301] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos Z, G, H, I, J, K, L, AA y U.

clorhidrato de ácido (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)benzoico (Compuesto **34**)



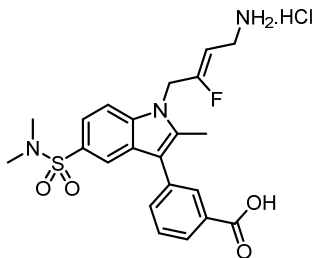
Procedimiento AA: Preparación de ácido (Z)-3-(1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)benzoico



[302] En un balón de 25 mL, se agregó (Z)-3-(1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)benzoato de etilo (120mg, 0,21 mmol), seguido por MeOH (2 mL), THF (2 mL) y KOH acuoso (10 % en peso, 2 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. Al residuo se agregó agua (10 mL), y la mezcla acuosa se acidificó a pH = 4,5 mediante la adición de HCl acuoso 2M. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración, y la torta de sólido se lavó con agua (2 mL x 3). El sólido se redisolvió en acetato de etilo, y los materiales orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío para dar ácido (Z)-3-(1-(4-

((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)benzoico (110 mg, 96%) como una espuma color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,19 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

clorhidrato de ácido (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)benzoico (Compuesto **34**)

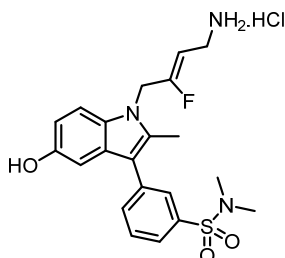


[303] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,08 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (dt, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 5,12 (dt, *J* = 35,9, 7,3 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,55 (s, 3H).

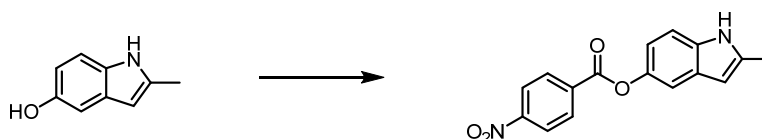
EJEMPLO 30

[304] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos Z, G, H, I, J, K, L, AB y AC.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **37**)

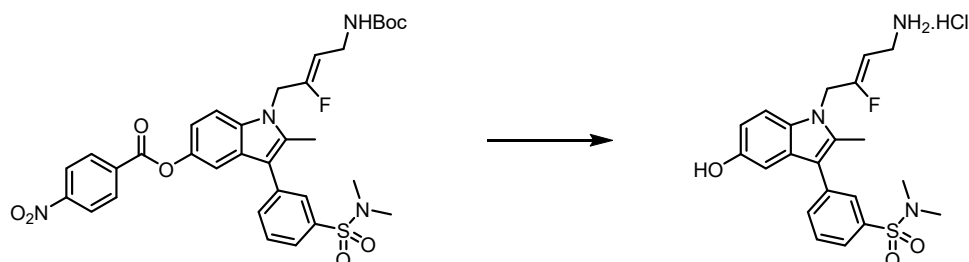


Procedimiento AB: Preparación de 4-nitrobenzoato de 2-metil-1*H*-indol-5-ilo



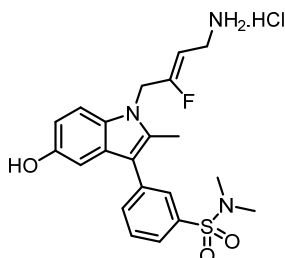
[305] Se agregó HATU (1,36 g, 3,60 mmol) a una solución de ácido 4-nitrobenzoico (552 mg, 3,30 mmol), 2-metil-1*H*-indol-5-ol (442 mg, 3,00 mmol), trietilamina (1,46 mL, 10,5 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua (60 mL) a la mezcla de reacción, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido amarillo se filtró y se lavó con agua (25 mL). El sólido se secó en un horno a 60 °C durante 1 h para dar 4-nitrobenzoato de 2-metil-1*H*-indol-5-ilo (900 mg, 100%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,43 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 8,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (dt, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,26 (dt, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,49 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H).

Procedimiento AC: Preparación de clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida



[306] A una solución en agitación de 4-nitrobenzoato de (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamilo)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-ilo (50,0 mg, 0,08 mmol) en metanol (1 mL) a temperatura ambiente se agregó hidróxido de sodio acuoso (2 M, 75 μ L, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó HCl etéreo (2,0 M, 4,00 mL, 8,00 mmol) y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. Luego se agregó metanol (2 mL) y los materiales inorgánicos precipitados se retiraron por filtración. El material filtrado se concentró nuevamente bajo vacío y al residuo se agregó acetato de etilo (3 mL). El residuo se trituró y el sobrenadante se decantó. Esto se repitió dos veces más para asegurar la eliminación completa del ácido 4-nitrobenzoico. El sólido se aisló y luego se secó en un horno a 60 °C durante 2 h para dar clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (21,0 mg, 62%) como un sólido blanco opaco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,90 (s, 1H), 8,00 (s, 3H), 7,79 – 7,64 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 5,01 (dt, J = 37,1, 7,2 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,32 (s, 6H), 2,70 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **37**)

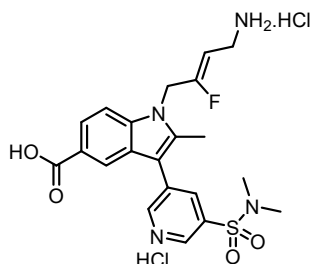


[307] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,90 (s, 1H), 8,00 (s, 3H), 7,80 – 7,63 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 5,01 (dt, J = 34,5, 7,1 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,47 (s, 3H).

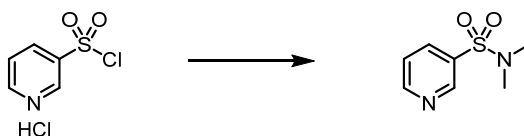
EJEMPLO 31

[308] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AD, AE, G, H, I, J, K, L, M y AF

diclorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **40**)

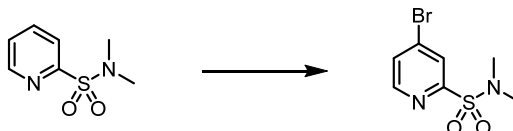


Procedimiento AD: Preparación de *N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida



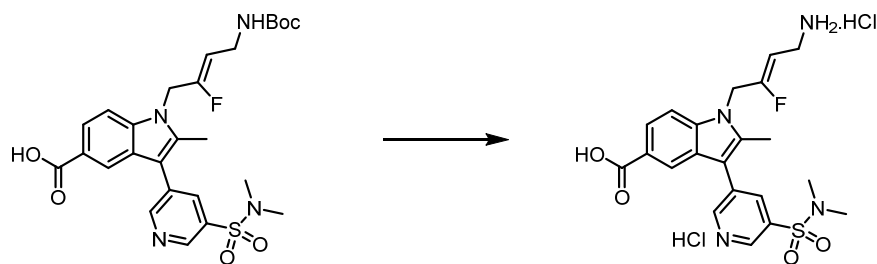
[309] A una suspensión en agitación de clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo (8,00 g, 37,4 mmol) en THF (80 mL) a 0 °C se agregó solución de dimetilamina (40 % en peso en agua; 25,0 mL, 187 mmol) por goteo a lo largo de 5 min. La mezcla homogénea resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se particionó entre agua (100 mL) y acetato de etilo (70 mL) y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (50 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 mL); se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío para dar *N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (6,01 g, 86%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,02 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,85 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,0, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 2,78 (s, 6H).

Procedimiento AE: Preparación de 4-bromo-*N,N*-dimetilpiridin-2-sulfonamida



[310] A una suspensión en agitación de *N,N*-dimetilpiridin-2-sulfonamida (920 mg, 4,94 mmol) y acetato de sodio (1,22 g, 14,8 mmol) en AcOH (10 mL) a temperatura ambiente se agregó bromo molecular (506 μ L, 9,88 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C, y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se volcó sobre agua (100 mL) y luego se agregó Na₂CO₃ sólido hasta alcanzar pH neutro. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3) y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, y luego se concentró al vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano 50%, seguido por acetato de etilo para dar 4-bromo-*N,N*-dimetilpiridin-2-sulfonamida (520 mg, 37%) como un sólido color amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (dd, *J* = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,82 (s, 6H).

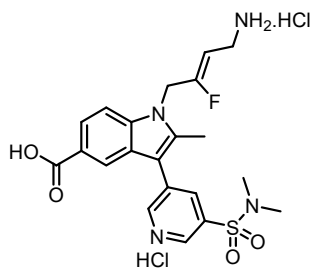
Procedimiento AF: Preparación de diclorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico



[311] A una solución en agitación de ácido (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (30 mg, 0,05

mmol) en diclorometano (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (500 μ L, 0,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se co-evaporó con diclorometano (5 mL x 2) para eliminar las trazas de ácido trifluoroacético. Al residuo se agregó THF (10 mL), y a esto se agregó HCl etéreo (2,00 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró nuevamente al vacío. Al residuo se agregó acetato de etilo (5 mL) precipitando un sólido blanco opaco. El sólido se aisló y se secó bajo alto vacío para dar diclorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (24,0 mg, 90%) como un sólido blanco opaco. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 5,01 (dt, $J = 34,0, 7,4$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,65 (s, 3H).

diclorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)piridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **40**)

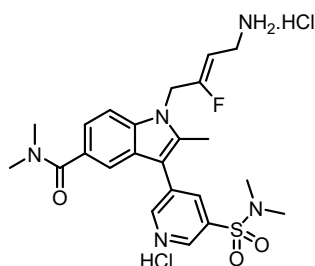


[312] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 5,01 (dt, $J = 34,0, 7,4$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,65 (s, 3H).

EJEMPLO 32

[313] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AD, AE, G, H, I, J, K, L, M, N y O.

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(5-(*N,N*-dimetilsulfamoil)piridin-3-il)-*N,N*,2-trimetil-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto 41)

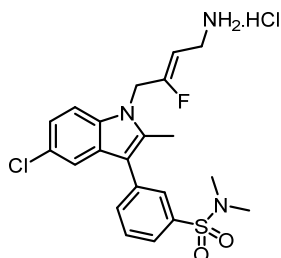


[314] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,22 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 5,06 (dt, $J = 34,3, 7,4$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,90 (s, 6H), 2,64 (s, 3H).

EJEMPLO 33

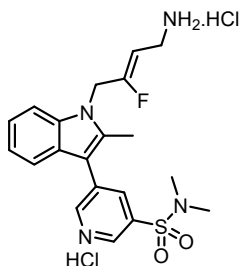
[315] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos AD, AE, J, K, L, y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **62**)



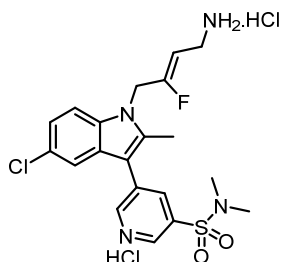
[316] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,06 (s, 3H), 7,86 – 7,76 (m, 2H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,7$, 2,0 Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 5,09 (dt, $J = 36,0$, 7,3 Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **63**)



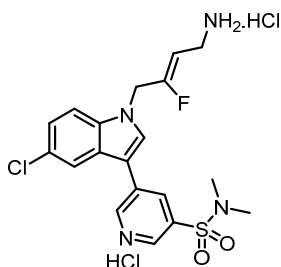
[317] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,08 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,48 (dd, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,8$, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 8,3$, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 8,1$, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,92 (dt, $J = 35,2$, 7,4 Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,62 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **64**)



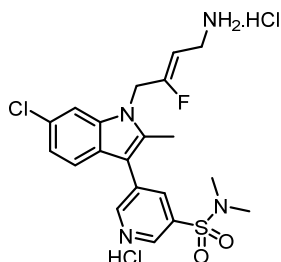
[318] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,19 (s, 3H), 8,10 (dd, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 5,14 (dt, $J = 35,4, 7,6$ Hz, 1H), 3,46 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,53 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **66**)



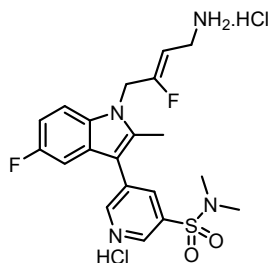
[319] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,27 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,66 (dd, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 2,0, 0,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,22 (dt, $J = 35,2, 7,5$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,66 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,90 (s, 6H).

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-6-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **67**)



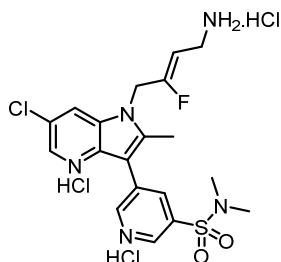
[320] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 5,04 (dt, $J = 34,1, 7,4$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 7,1, 2,6$ Hz, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **71**)



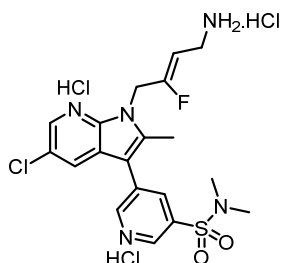
[321] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,16 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,65 (dd, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 9,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,09 (dt, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 5,04 (dt, $J = 34,2, 7,4$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

triclóridrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-6-cloro-2-metil-1*H*-pirrólo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **72**)



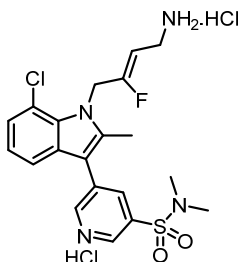
[322] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,36 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 5,45 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 5,41 (dt, $J = 33,9, 7,2$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,74 (s, 3H).

triclóridrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1*H*-pirrólo[2,3-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **73**)



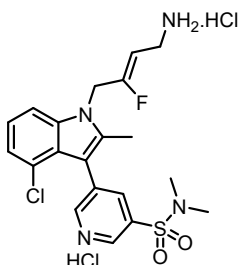
[323] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 5,06 (dt, $J = 34,0, 7,4$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,67 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-7-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **74**)



[324] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,96 (dd, $J = 21,2, 2,1$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,83 (dt, $J = 36,2, 7,3$ Hz, 1H), 3,48 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,51 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-4-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **75**)

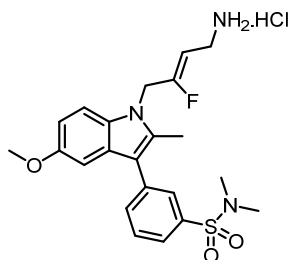


[325] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,91 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 5,07 (dt, $J = 36,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,47 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,36 (s, 3H).

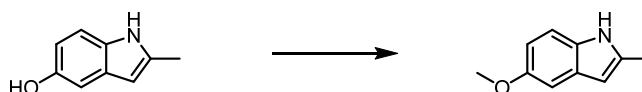
EJEMPLO 34

[326] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AG, J, K, L, M y O

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **49**)

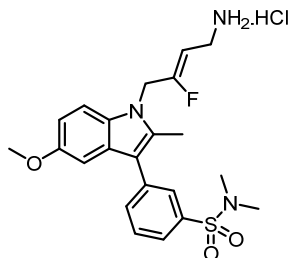


Procedimiento AG: Preparación de 5-metoxi-2-metil-1*H*-indol



[327] A una suspensión de 5-hidroxi-2-metilindol (442 mg, 3,00 mmol), y carbonato de potasio (517 mg, 3,74 mmol) en DMF (2,5 mL) a temperatura ambiente se agregó yodometano (0,70 mL, 11,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (25 mL) y NaOH acuoso (2 M, 5 mL), y la mezcla se agitó durante otros 5 min. El producto se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mL x 2) y salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 5-metoxi-2-metil-1*H*-indol (517 mg, 100%) como un aceite marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,77 (s, 1H), 7,19 (dt, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,17 (dt, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,44 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **49**)

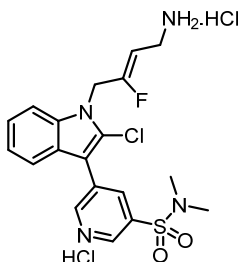


[328] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,96 (s, 3H), 7,82 (ddd, $J = 7,6$, 1,7, 1,7, 1H), 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,69 (dt, $J = 7,2$, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,9$, 2,4 Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 5,00 (dt, $J = 35,9$, 7,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,71 (s, 6H).

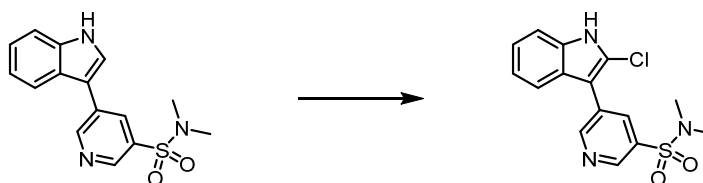
EJEMPLO 35

[329] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AD, AE, J, K, AH, L y O

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-cloro-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **96**)

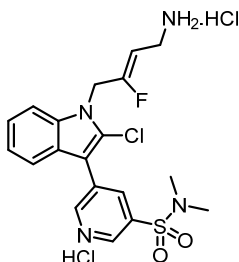


Procedimiento AH: Preparación de 5-(2-cloro-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida



[330] A una solución en agitación de 5-(1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (141 mg, 0,47 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se agregó *N*-clorosuccinimida (68,7 mg, 0,51 mmol). Se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con más agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo usando un cartucho RediSep de 12 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano 30-80% para dar el compuesto del título 5-(2-cloro-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (62,0 mg, 39%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,37 (dd, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 7,8, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 8,1, 1,3, 0,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (ddd, *J* = 7,8, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 2,86 (s, 6H).

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-cloro-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **96**)

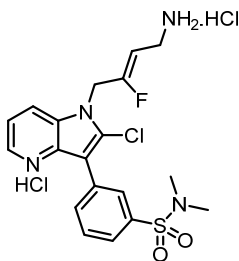


[331] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,26 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,70 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,3, 7,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,33 (ddd, $J = 8,1, 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 5,13 (dt, $J = 33,9, 7,4$ Hz, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 2H), 2,90 (s, 6H).

EJEMPLO 36

[332] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, J, K, AH, L y O

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **99**)

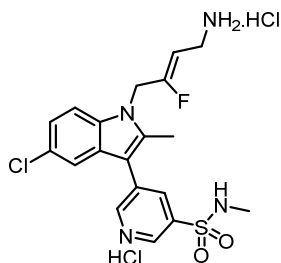


[333] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 5,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,09 – 8,05 (m, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 5,53 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 5,49 (dt, $J = 35,2, 7,4$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (s, 6H).

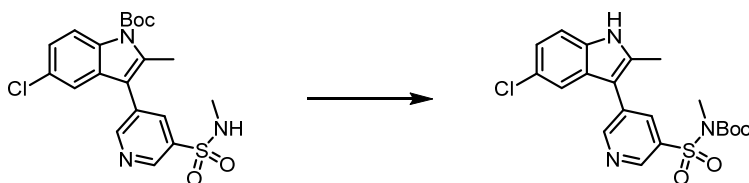
EJEMPLO 37

[334] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos J, K, Al, L y O.

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **70**)



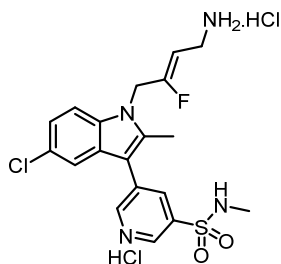
Procedimiento Al: Preparación de ((5-(5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)piridin-3-il)sulfonyl)(metil)carbamato de *tert*-butilo



[335] Se agregó ácido trifluoroacético (3,00 mL, 0,39 mmol) a una solución en agitación de 5-cloro-2-metil-3-(5-(*N*-metilsulfamoil)piridin-3-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (172 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Todos los volátiles luego se eliminaron al vacío. Al residuo se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se colocó en DMF (1,5 mL), y a esto se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (172 mg, 0,79 mmol) y carbonato de potasio (109 mg, 0,79 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por TLC luego de

este tiempo mostró aproximadamente 20-30% de conversión. Se agregó trietilamina (0,11 mL, 0,79 mmol) y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua (10 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano 20 - 50% dio ((5-(5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)piridin-3-il)sulfonil)(metil)carbamato de *tert*-butilo impuro (80,0 mg, 47%). Este material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N*-metilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **70**)

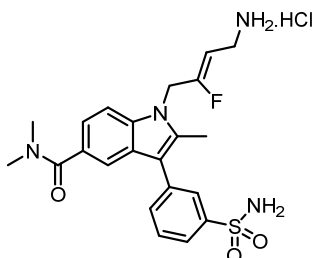


[336] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,04 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 4,96 (dt, $J = 34,4, 7,6$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

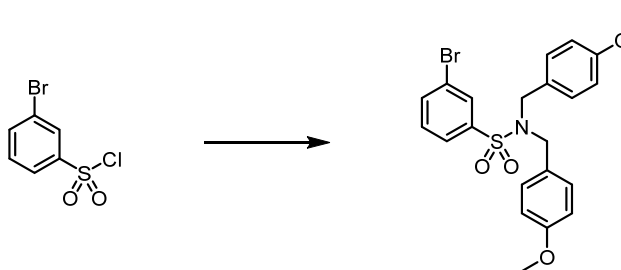
EJEMPLO 38

[337] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AJ, F, G, H, I, J, K, L, M, N y AK.

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-N,N,2-trimetil-3-(3-sulfamoilfenil)-1*H*-indol-5-carboxamida (Compuesto **54**)

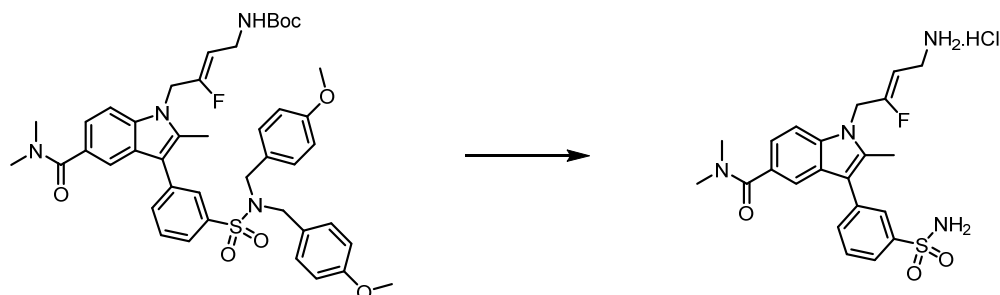


Procedimiento AJ: Preparación de 3-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)bencensulfonamida



[338] A una solución en agitación de *bis*(4-metoxibencil)amina (771 mg, 3,00 mmol) y trietilamina (0,72 mL, 3,00 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se agregó cloruro de 3-bromobencensulfonilo (766 mg, 3,00 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y luego se acidificó a pH 2 usando HCl acuoso 2 M. El producto se extrajo en acetato de etilo (20 mL x 3). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 3-bromo-*N,N*-*bis*(4-metoxibencil)bencensulfonamida (1,24 g, 87%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,86 (dd, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 8,0, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 3,81 (s, 6H).

Procedimiento AK: Preparación de clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-N,N,2-trimetil-3-(3-sulfamoilfenil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto 54)



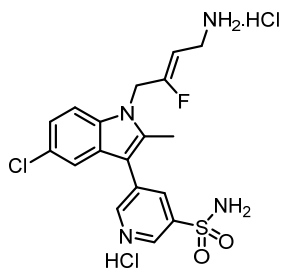
[339] A una solución en agitación de (Z)-4-(3-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)fenil)-5-(dimetilcarbamoyl)-2-metil-1H-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (309 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente se agregó TFA (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, y luego se agregó acetato de etilo (5 mL) para disolver el residuo. Se agregó HCl etéreo (2 M, 5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró nuevamente bajo vacío, y luego se agregó acetato de etilo (10 mL). El sólido se trituyó, y luego se aisló, primero por centrifugación, formando así una torta de sólido, y luego decantando el solvente. El sólido se secó en un horno a 60 °C durante 3 h. El sólido se purificó mediante cromatografía en fase reversa (gradiente de elución: acetonitrilo 10%, luego acetonitrilo 10 - 30% a lo largo de 20 min). Las fracciones combinadas que contenían el producto deseado se concentraron a un volumen de aproximadamente 5 mL. La solución acuosa del producto se transfirió a un vial de 7 mL y se liofilizó para dar clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-N,N,2-trimetil-3-(3-sulfamoilfenil)-1H-indol-5-carboxamida (115 mg, 60%) como un polvo blancuzco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,03 (s, 3H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dt, *J* = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (s,

1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 5,08 (dt, $J = 35,9, 7,2$ Hz, 1H), 3,48 (dt, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,97 (s, 6H), 2,53 (s, 3H).

EJEMPLO 39

[340] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AJ, F, J, K, y AK.

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)piridin-3-sulfonamida (Compuesto **83**)

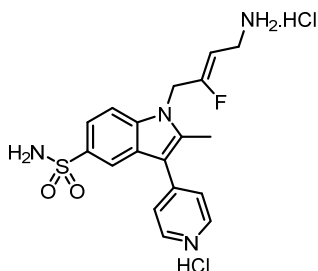


[341] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,94 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,74 (s, 2H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 5,08 (dt, $J = 36,0, 7,3$ Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

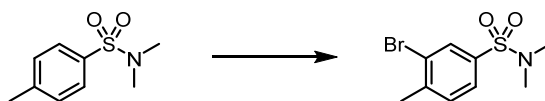
EJEMPLO 40

[342] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AL, F, J, K, L y O.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*,4-trimetilbencensulfonamida (Compuesto **84**)

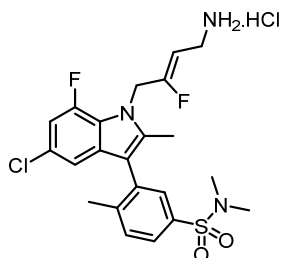


Procedimiento AL: Preparación de 3-bromo-*N,N*,4-trimetilbencensulfonamida



[343] A una mezcla en agitación de *N,N*,4-trimetilbencensulfonamida (1,00 g, 5,02 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (4,50 mL, 84,4 mmol) a temperatura ambiente se agregó 1-bromopirrolidin-2,5-diona (983 mg, 5,52 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se volcó sobre agua fría y el precipitado blancuzco resultante se filtró y se lavó con más agua. El sólido se dejó secar al aire, dando 3-bromo-*N,N*,4-trimetilbencensulfonamida (1,36 g, 97%). ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,50 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-7-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*,4-trimetil-bencensulfonamida (Compuesto **84**)

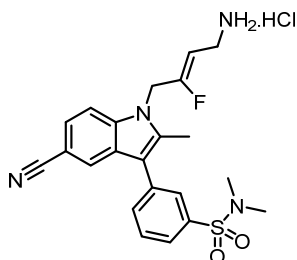


[344] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7,76 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 8,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 12,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 9,8, 2,7$ Hz, 2H), 4,92 (dt, $J = 35,4, 7,5$ Hz, 1H) 3,65 (dd, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

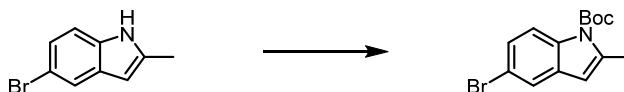
EJEMPLO 41

[345] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, AM, AN, J, K, L y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-ciano-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **51**)

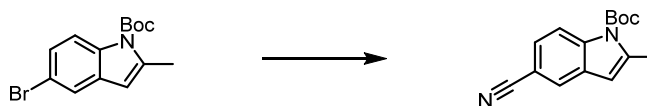


Procedimiento AM: Preparación de 5-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo



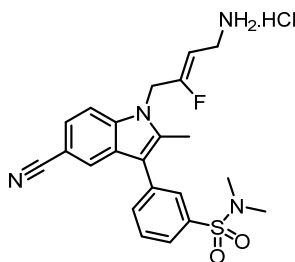
[346] A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-1*H*-indol (1,00 g, 4,76 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,08 g, 9,52 mmol) en DMF (5mL) a temperatura ambiente se agregó 4-(dimetilamino)piridina (0,58 g, 4,76 mmol) en tres porciones durante 10 minutos. Luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua (50 mL) lentamente a la mezcla y el producto se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (20mL) y salmuera (20mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 5-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,46 g, 99%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,99 (dt, *J* = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,70 (s, 9H).

Procedimiento AN: Preparación de 5-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo



[347] Una mezcla en agitación de 5-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,81 mmol) y cianuro de cobre (361 mg, 4,03 mmol) en DMF (2,0 mL) bajo N₂ se calentó a 150 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se volcó sobre acetato de etilo (30 mL) lentamente y luego se agregó agua (20 mL). La mezcla se sonicó durante 2 minutos y luego se filtró a través de Celite®. El material filtrado se transfirió a un embudo de separación y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (20 mL x 2), y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 5-ciano-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (146 mg, 0,93 mmol, 100%) como un sólido marrón. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,44 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 2,49 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-ciano-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **51**)

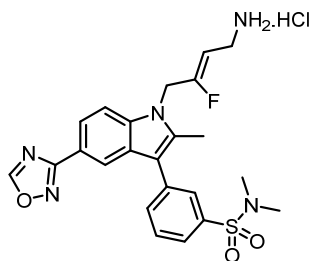


[348] ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 7,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dq, *J* = 3,2, 2,0, 1,4 Hz, 4H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 5,01 (dt, *J* = 34,1, 7,4 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,59 (s, 3H).

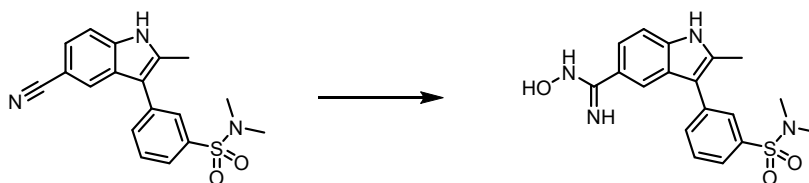
EJEMPLO 42

[349] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, AM, AN, J, K, AO, AP, L y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **55**)

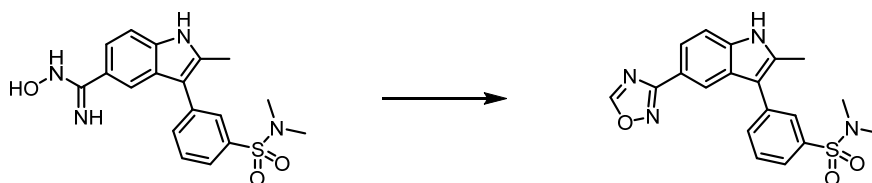


Procedimiento AO: Preparación de 3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N*-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-5-carboximidamida



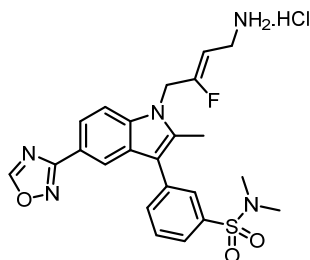
[350] A una mezcla en agitación de 3-(5-ciano-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (55,0 mg, 0,16 mmol) en etanol (2 mL) y THF (2 mL) a temperatura ambiente se agregó hidroxilamina (45 μ L, 0,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante el fin de semana. El análisis por TLC mostró aproximadamente 50% de conversión. Se agregó más hidroxilamina (45 μ L, 0,81 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N*-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-5-carboximidamida (55,0 mg, 91%) como un sólido amarillo. Este material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Procedimiento AP: Preparación de *N,N*-dimetil-3-(2-metil-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)bencensulfonamida



[351] A una mezcla en agitación de 3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N*-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-5-carboximidamida (55,0 mg, 0,15 mmol) y dietoximetoxietano (37 μ L, 0,22 mmol) en THF (1 mL) y acetonitrilo (1 mL) a 45 °C se agregó ácido trifluoroacético (0,6 μ L, 7,4 μ mol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío para dar *N,N*-dimetil-3-(2-metil-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)bencensulfonamida (39,0 mg, 69%) como un sólido amarillo. Este material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **55**)

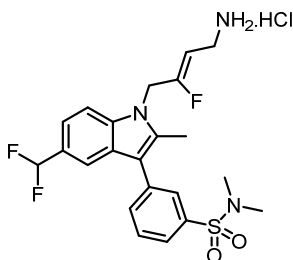


[352] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,21 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,60 (s, 3H).

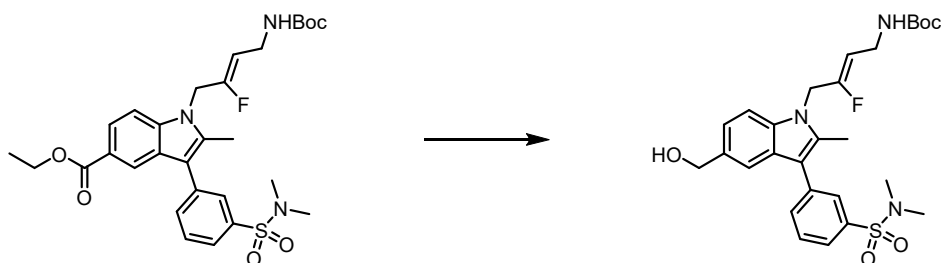
EJEMPLO 43

[353] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, G, H, I, J, K, L, AQ, AR, AS y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(difluorometil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-bencensulfonamida (Compuesto **59**)



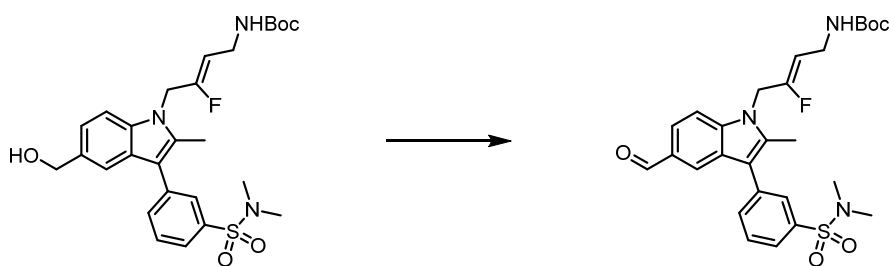
Procedimiento AQ: Preparación de (Z)-4-(3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1H-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



[354] A una solución en agitación de (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1H-indol-5-carboxilato de etilo (500 mg, 0,88 mmol) en THF seco (3 mL) a 0 °C se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1,10 mL, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo mediante la adición de acetato de etilo (1 mL) y luego se agitó durante 10 min. Se agregó NaOH acuoso (2 M, 20 mL) y la agitación se continuó durante otros 2 min. El producto luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 4). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar

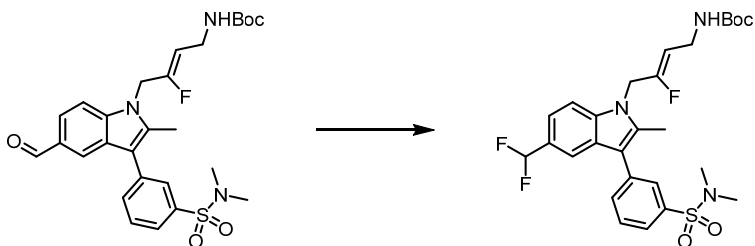
(Z)-(4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo crudo (300 mg) como un aceite viscoso. Este material se llevó al siguiente paso sin purificación. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,87 (dt, $J = 1,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 1,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,68 – 4,86 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Procedimiento AR: Preparación de (Z)-(4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-formil-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



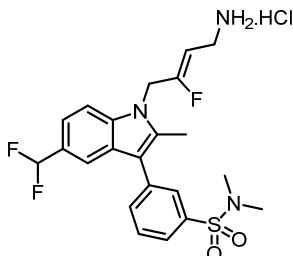
[355] A una solución en agitación de (Z)-(4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo crudo (300 mg) en diclorometano (3 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (230 mg, 0,54 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se detuvo mediante la adición de IPA (0,3 mL) y luego se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se adsorbió directamente sobre gel de sílice. La purificación se llevó a cabo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano 50% para dar (Z)-(4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-formil-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (188 mg, 81%) como una espuma vítrea. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,03 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,74 – 7,84 (m, 3H), 7,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 4,79 – 4,95 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Procedimiento AS: Preparación de (Z)-(4-(5-(difluorometil)-3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1H-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



[356] A una solución en agitación de (Z)-(4-(3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5-formil-2-metil-1H-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (90 mg, 0,17 mmol) en CDCl₃ (el progreso de la reacción se monitoreó mediante ¹H-RMN) a temperatura ambiente se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (0,20 mL, 1,51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. El análisis ¹H-RMN luego de este tiempo mostró aproximadamente 60% de conversión. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (5 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía en fase reversa eluyendo con acetonitrilo/agua 20% seguido por acetonitrilo/agua 50-70% a lo largo de 25 min para dar (Z)-(4-(5-(difluorometil)-3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1H-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (36,0 mg, 38%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,80 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,74 (t, *J* = 56,9 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 4,73 – 4,90 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(difluorometil)-2-metil-1H-indol-3-il)-*N,N*-dimetil-bencensulfonamida (Compuesto **59**)

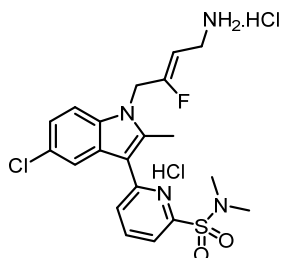


[357] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,99 (s, 3H), 7,88 – 7,70 (m, 6H), 7,41 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 56,3 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 5,07 (dt, J = 35,9, 7,2 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,54 (s, 3H).

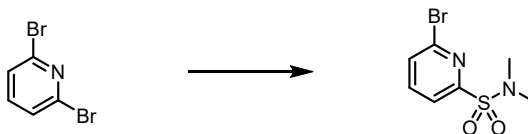
EJEMPLO 44

[358] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AT, F, J, K, L y O.

diclorhidrato de (Z)-6-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-2-sulfonamida (Compuesto **78**)



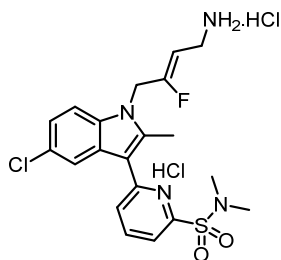
Procedimiento AT: Preparación de 6-bromo-*N,N*-dimetilpiridin-2-sulfonamida



[359] A una mezcla en agitación de 2,6-dibromopiridina (2,00 g, 8,44 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C bajo N₂ se agregó cloruro de isopropilmagnesio (5,07 mL, 10,1 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se enfrió a 0 °C. A esto se agregó una solución de cloruro de sulfurilo (1,30 mL, 16,0 mmol) en hexano (60 mL). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. Después de co-evaporar con hexano (50 mL), la mezcla de reacción se secó bajo alto vacío. El material así obtenido se disolvió nuevamente en THF (5mL), y luego se agregó por goteo a una mezcla de dimetilamina (5,34mL, 105 mmol) en THF (25mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo amarillo se particionó entre acetato de etilo (100mL) y agua (30mL). Luego la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró al vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano 20% para dar 6-bromo-*N,N*-dimetil-piridin-2-sulfonamida (1,10 g, 46%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz,

CDCl_3) δ ppm: 7,91 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,0, 7,5$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 3,00 (s, 6H).

diclorhidrato de (Z)-6-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-cloro-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-2-sulfonamida (Compuesto **78**)

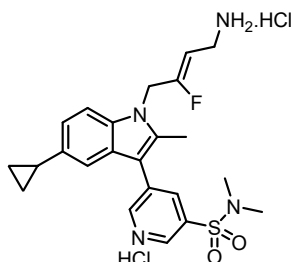


[360] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,12 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,85 (dt, $J = 35,3, 7,5$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,76 (s, 3H).

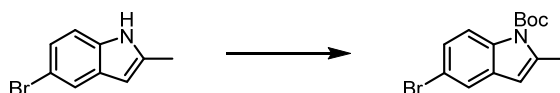
EJEMPLO 45

[361] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AD, AE, AU, AV, AW, J, K, L y O.

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **79**)

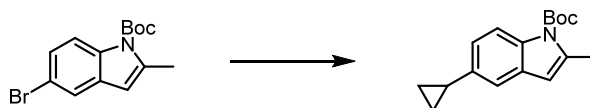


Procedimiento AU: Preparación de 5-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo



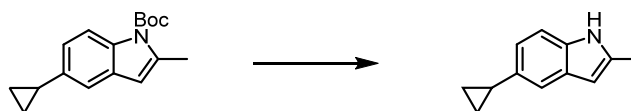
[362] A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-1*H*-indol (1,00 g, 4,76 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,58 g, 4,76 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a temperatura ambiente bajo Ar se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,56 g, 7,14 mmol) como una solución en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se particionó entre HCl acuoso (2 M, 50 mL) y CH₂Cl₂ (30 mL), y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (30 mL). Después de secar sobre Na₂SO₄, los materiales orgánicos se concentraron al vacío para dar 5-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,59 g, 100%) como un sólido color paja. Este material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,99 (dt, *J* = 8,9, 0,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,60 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,70 (s, 9H).

Procedimiento AV: Preparación de 5-ciclopropil-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo



[363] A una suspensión en agitación de 5-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (620 mg, 2,00 mmol), ácido ciclopropilborónico (214 mg, 2,50 mmol), triciclohexilfosfina (56,1 mg, 0,20 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,61 g, 7,00 mmol) en tolueno (8 mL) y agua (0,4 mL) se agregó acetato de paladio (II) (44,9 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, enjuagando con acetato de etilo. El material filtrado luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 5-ciclopropil-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (563 mg, 100%) como un aceite amarillo/anaranjado. Este material se llevó al siguiente paso sin purificación. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,98 (dt, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,70 (s, 9H), 1,01 – 0,90 (m, 2H), 0,77 – 0,67 (m, 2H).

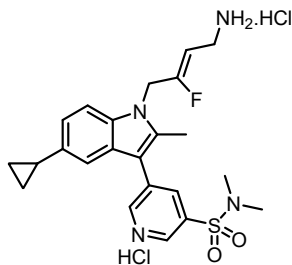
Procedimiento AW: Preparación de 5-ciclopropil-2-metil-1*H*-indol



[364] A una solución en agitación de 5-ciclopropil-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (543 mg, 2,00 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido trifluoroacético (5,0 mL, 67,3 mmol). La mezcla color marrón resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Todos los materiales volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se particionó entre acetato de etilo (40 mL) y NaHCO₃ acuoso

saturado (40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 5-ciclopropil-2-metil-1*H*-indol (343 mg, 100%) como un aceite marrón. Este material se llevó al siguiente paso, y la purificación se llevó a cabo subsiguientemente. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,78 (s, 1H), 7,29 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,18 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,18 (dq, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 2,43 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,79 – 0,69 (m, 2H).

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-ciclopropil-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **79**)

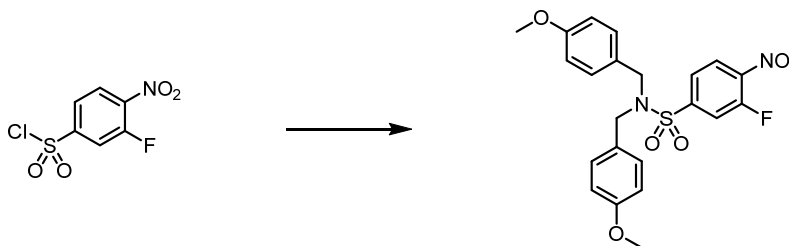


[365] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,05 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,45 (dd, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,86 (dt, $J = 36,0, 7,6$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,00 – 0,91 (m, 2H), 0,70 – 0,61 (m, 2H).

EJEMPLO 46

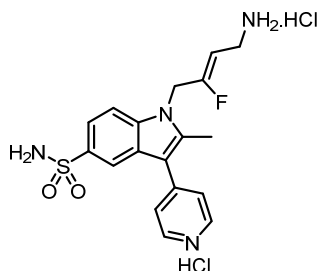
[366] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos AX, G, H, I, J, K, L y T.

Procedimiento AX: Preparación de 3-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-nitrobencensulfonamida



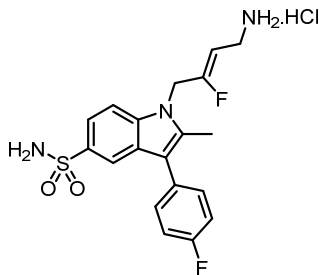
[367] A una solución en agitación de *bis*(4-metoxibencil)amina (1,07 g, 4,17 mmol) y trietilamina (1,28 mL, 9,18 mmol) en THF a 0 °C se agregó cloruro de 3-fluoro-4-nitrobencensulfonilo (1,00 g, 4,17 mmol) en una porción. La suspensión espesa color amarillo intenso se agitó a 0 °C durante otros 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se agregó HCl acuoso (2 M, 10 mL) seguido por agua (100 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y el sólido así formado se filtró y se lavó con agua. El sólido luego se secó en un horno a 60 °C durante 2 h para dar 3-fluoro-*N,N*-*bis*(4-metoxibencil)-4-nitrobencensulfonamida (1,50 g, 78%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,09 (dd, *J* = 8,6, 6,9 Hz, 1H), 7,63 (dt, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 4,34 (s, 4H), 3,81 (s, 6H).

diclorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(piridin-4-il)-1*H*-indol-5-sulfonamida (Compuesto **84**)



[368] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 8,41 – 8,36 (m, 1H), 8,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,90 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 5,17 (dt, $J = 34,1, 7,4$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,79 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(4-fluorofenil)-2-metil-1*H*-indol-5-sulfonamida (Compuesto **95**)

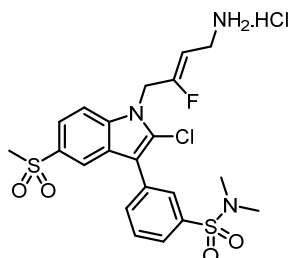


[369] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,01 (s, 3H), 7,97 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,6, 5,7$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,16 (s, 2H), 5,25 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 5,05 (dt, $J = 35,9, 7,2$ Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).

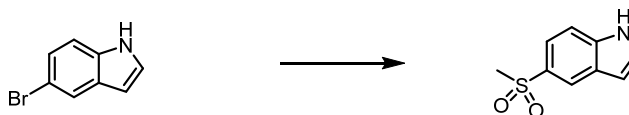
EJEMPLO 47

[370] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AY, E, F, G, H, I, J, K, AH, L y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-cloro-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **100**)

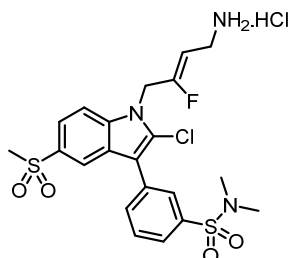


Procedimiento AY: Preparación de 2-metil-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol



[371] A una solución en agitación de 5-bromo-1*H*-indol (1,00 g, 5,10 mmol), pirrolidin-2-carboxilato de sodio (140 mg, 1,02 mmol) en DMSO (5 mL) bajo Ar se agregó ioduro cuproso (97,2 mg, 0,51 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y salmuera/agua (1:1, 40 mL). Después de filtrar la mezcla bifásica a través de Celite®, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera; se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró al vacío. El material crudo se purificó usando un cartucho RediSep de 40 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano 10-80% para dar el compuesto del título 5-(metilsulfonil)-1*H*-indol (483 mg, 49%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,62 (s, 1H), 8,32 (dt, *J* = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 3,3, 2,4 Hz, 1H), 6,73 (ddd, *J* = 3,1, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-cloro-5-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetil-bencensulfonamida (Compuesto **100**)

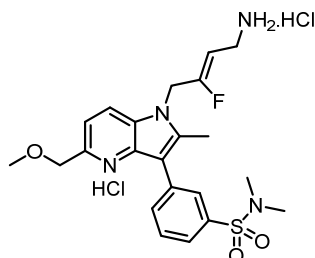


[372] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,16 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,06 – 7,80 (m, 9H), 5,40 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 5,27 (dt, $J = 35,9, 7,3$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,71 (s, 6H).

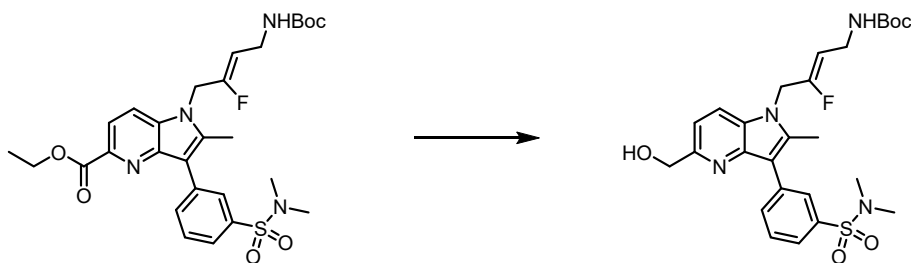
EJEMPLO 48

[373] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, J, K, L, AZ, AAA y O.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **103**)



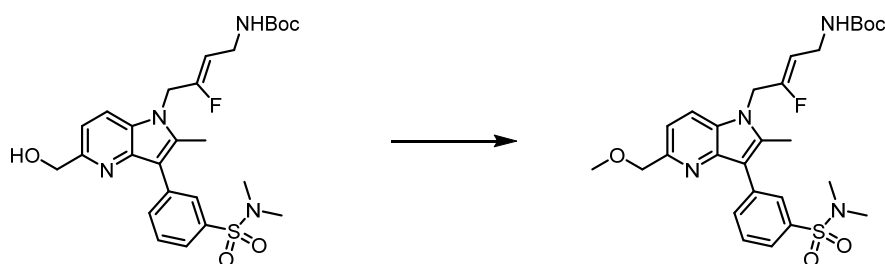
Procedimiento AZ: Preparación de (Z)-4-(3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



[374] Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1 M en CH₂Cl₂, 2,00 mL) a una solución de (Z)-1-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de etilo (400 mg, 0,70 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0 °C. El baño de hielo luego se retiró y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por TLC luego de este tiempo mostró aproximadamente 40-50% de conversión. Se agregó más hidruro de diisobutilaluminio (1 M en CH₂Cl₂, 2,00 mL) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante otros 30 min. El análisis por TLC luego de este tiempo mostró aproximadamente 80-90% de conversión. Se agregó una porción adicional final de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en CH₂Cl₂, 1,00 mL), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h adicional. Se agregó metanol (2 mL) y luego la mezcla de reacción se volcó sobre una mezcla de

solución acuosa de NaOH (2 M, 20 mL) y diclorometano (20 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 2). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con NaOH acuoso (1 M, 25 mL), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar (Z)-4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 81%). Este material se llevó al siguiente paso sin purificación.

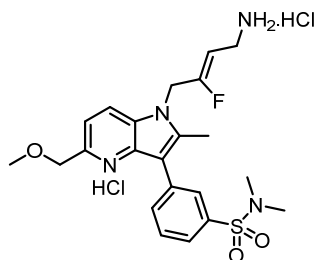
Procedimiento AAA: Preparación de (Z)-4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-(metoximetil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



[375] Se agregó hidruro de sodio (15,0 mg, 0,31 mmol) en una porción a una solución de (Z)-4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (133 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,5 mL) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min, y luego se agregó yodometano (19 µL, 0,31 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó usando combiflash para dar (Z)-4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-(metoximetil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (41,0 mg, 28%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,16 (dt, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (ddd, *J* = 7,8, 1,9, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*

= 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 4,77 – 4,52 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **103**)

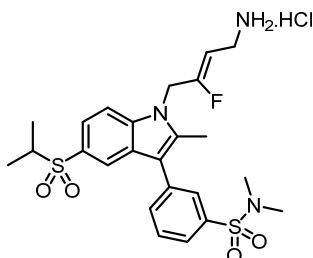


[376] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 – 7,82 (m, 4H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 13,2 Hz, 3H), 5,39 (dt, J = 35,2, 7,3 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,68 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,64 (s, 3H).

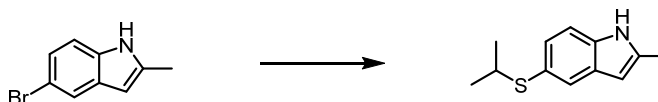
EJEMPLO 49

[377] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, AAB, AAC, J, K, L y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(isopropilsulfonil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **106**)

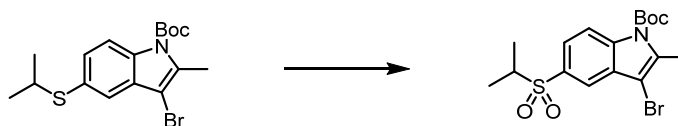


Procedimiento AAB: Preparación de 5-(isopropiltio)-2-metil-1*H*-indol



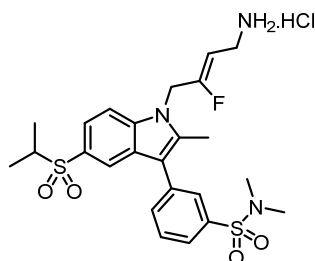
[378] Una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-1*H*-indol (1,05 g, 5,00 mmol), 2-propantiolato de sodio (589 mg, 6,00 mmol), *t*-butóxido de sodio (961 mg, 10,0 mmol) y ciclopentil(difenil)fosfano; hierro (339 mg, 0,60 mmol) en 1,4-dioxano se desgasificó pasando a través de la misma una corriente de gas N₂ durante 15 min. Luego se agregó diacetoxipaladio (112 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y luego se filtró a través de Celite®. El material filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se adsorbió sobre gel de sílice, y la purificación se llevó a cabo usando un cartucho RediSep de 40 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano 0 – 20% para dar 5-(isopropiltio)-2-metil-1*H*-indol crudo (1,09 g, 71%). Este material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Procedimiento AAC: Preparación de 3-bromo-5-(isopropilsulfonyl)-2-metil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo



[379] A una solución agitada de 5-(isopropiltio)-2-metil-1*H*-indol (300 mg, 0,39 mmol) en THF:MeOH (3 mL : 3 mL) a 0 °C se agregó una solución de Oxone® (0,96 g, 1,56 mmol) en agua (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se volcó sobre una mezcla de agua (20 mL) y acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo usando un cartucho RediSep de 12 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano 0-30% para dar el compuesto del título, 3-bromo-5-(isopropilsulfonyl)-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (68,0 mg, 42%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,31 (dd, *J* = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 3,25 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,72 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(isopropilsulfonyl)-2-metil-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetil-bencensulfonamida (Compuesto **106**)



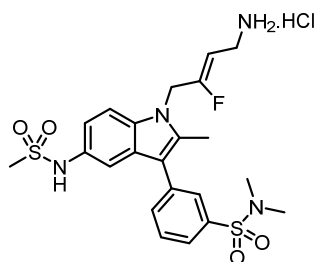
[380] ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 8,07 (dd, *J* = 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,81 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H), 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 4,98 (dt, *J* = 34,1, 7,5 Hz,

1H), 3,65 (dd, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 2H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

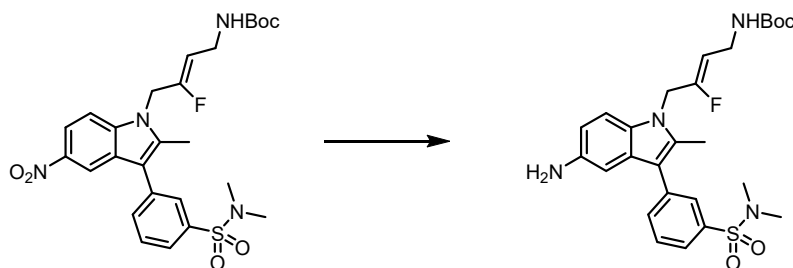
EJEMPLO 50

[381] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, J, K, L, AAD, AAE y O.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 104)



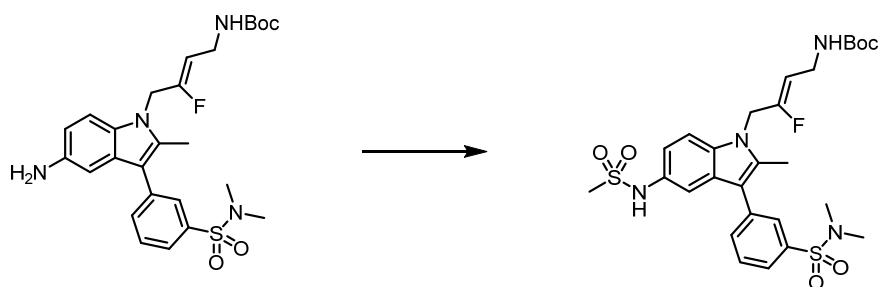
Procedimiento AAD: Preparación de (Z)-4-(5-amino-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



[382] A una suspensión bajo agitación enérgica de (Z)-4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-5-nitro-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (270 mg, 0,49 mmol) y zinc (polvo) (484 mg, 7,41 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente se agregó metanol (3 mL) seguido por cloruro de amonio (396 mg, 7,41 mmol). La mezcla resultante

se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite® para eliminar los materiales inorgánicos. El material filtrado se concentró al vacío para dar (Z)-(4-(5-amino-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (255 mg, 100 %) como un aceite color rojo. Este material se llevó al siguiente paso y la purificación se llevó a cabo subsiguientemente.

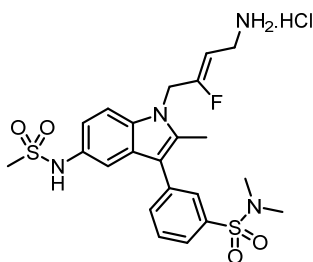
Procedimiento AAE: Preparación de (Z)-(4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-5-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



[383] A una solución en agitación de (Z)-(4-(5-amino-3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (255 mg, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) a 0 °C se agregó piridina (0,06 mL, 0,74 mmol) seguida por cloruro de metansulfonilo (0,04 mL, 0,54 mmol). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente, y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se particionó entre HCl acuoso (1 M; 30 mL) y CH₂Cl₂ (30 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y luego se concentró al vacío para dar un aceite rojo/marrón. El material crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano 60% para dar (Z)-(4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-2-metil-5-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 51%) como un sólido anaranjado. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,87 (ddd, *J* = 1,8, 0,9 Hz,

1H), 7,74 (ddd, $J = 7,3, 1,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,69 (ddd, $J = 7,4, 1,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,82 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(metilsulfonamido)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **104**)

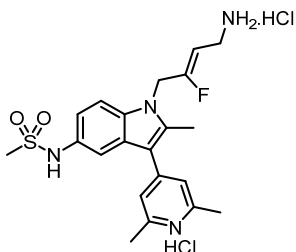


[384] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,91 (dt, $J = 35,4, 7,6$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,79 (s, 6H), 2,55 (s, 3H).

EJEMPLO 51

[385] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos J, K, L, AAB, AAC y O.

diclorhidrato de (Z)-N-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-5-il)metansulfonamida (Compuesto **102**)

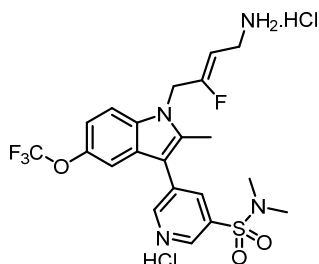


[386] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,53 (s, 1H), 8,16 (s, 3H), 7,75 (s, 2H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 5,33 – 5,11 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,65 (s, 3H).

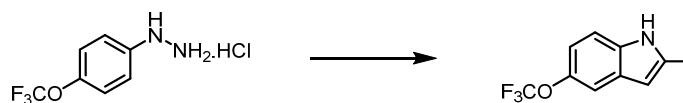
EJEMPLO 52

[387] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AD, AE, AAF, Q, J, K, L, y O.

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetil-piridin-3-sulfonamida (Compuesto **85**)



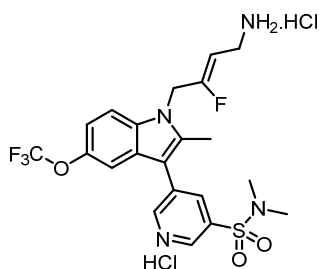
Procedimiento AAF: Preparación de 2-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol



[388] A una suspensión en agitación de clorhidrato de 4-(trifluorometoxi)fenilhidrazina (1,00 g, 4,37 mmol) en *tert*-butanol (20 mL) a temperatura ambiente se agregó (feniltio)propanona (727 mg, 4,37 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (70 mL) y luego se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2), y los materiales orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 mL); se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo color rojo oscuro. Este residuo se colocó en ácido trifluoroacético (20 mL), y a esto se agregó ácido 2-sulfanilbenzoico (1,35 g, 8,75 mmol) seguido por (feniltio)propanona (727 mg, 4,37 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla de reacción luego se volcó sobre agua (100 mL) y luego se transfirió la totalidad a un embudo de separación. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2), y los materiales orgánicos combinados se lavaron con NaOH acuoso (1 M, 70 mL) y NaCl acuoso saturado (50 mL); se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un residuo color rojo oscuro. El material crudo se purificó sobre gel

de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano 10% para dar solamente 2-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol crudo. Este material se llevó al siguiente paso, y la purificación se llevó a cabo subsiguientemente.

diclorhidrato de (Z)-5-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilpiridin-3-sulfonamida (Compuesto **85**)

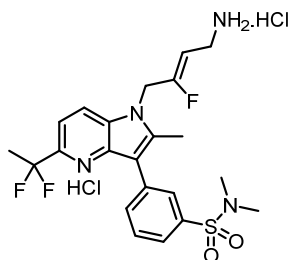


[389] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,08 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 8,51 (dd, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 5,01 (dt, $J = 34,1, 7,4$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

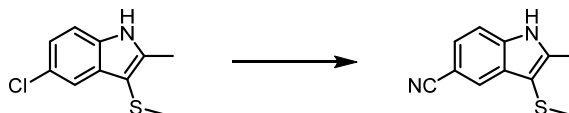
EJEMPLO 53

[390] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos P, AAG, AAH, Q, J, AAI, K, L, y O.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(1,1-difluoroetil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 111)

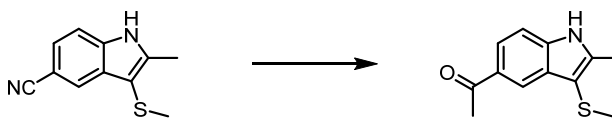


Procedimiento AAG: Preparación de 2-metil-3-(metiltio)-1*H*-indol-5-carbonitrilo



[391] Una mezcla en agitación de 5-cloro-2-metil-3-(metiltio)-1*H*-indol (1,00 g, 4,70 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,84 g, 7,10 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (543 mg, 0,47 mmol) y NMP (10 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h bajo microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar 2-metil-3-(metiltio)-1*H*-indol-5-carbonitrilo (0,70 g), que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

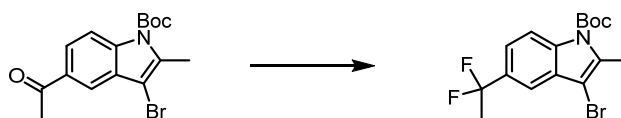
Procedimiento AAH: Preparación de 1-(2-metil-3-(metiltio)-1*H*-indol-5-il)etan-1-ona



[392] A una solución en agitación de 2-metil-3-(metiltio)-1*H*-indol-5-carbonitrilo (2,8 g, 13,8 mmol) en THF seco (50 mL) bajo nitrógeno se agregó bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 13,8 mL, 41,4 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

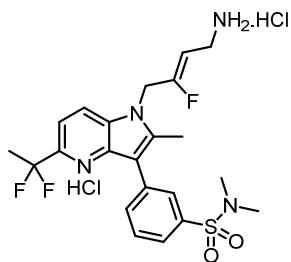
La mezcla de reacción se volcó sobre NH_4Cl acuoso, y la agitación se continuó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano (5:1) para dar 1-(2-metil-3-(metiltio)-1*H*-indol-5-il)etan-1-ona (2,10 g, 69%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8,92 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Procedimiento AA1: Preparación de 3-bromo-5-(1,1-difluoroetil)-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo



[393] A 5-acetil-3-bromo-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,30 g, 3,68 mmol) se agregó DAST puro (30 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se detuvo con NaHCO_3 saturado frío, y el pH se ajustó a >8. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (50 mL x 2), y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (20:1) seguido por acetato de etilo/hexano (10:1) para dar 3-bromo-5-(1,1-difluoroetil)-2-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,90 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8,42-8,39 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 3H), 1,70 (s, 9H).

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(1,1-difluoroetil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **111**)

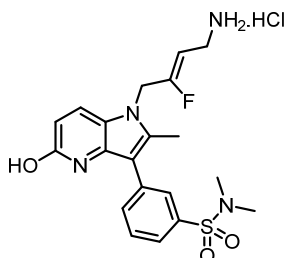


[394] ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,25 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,23 (s, 3H), 8,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,00 (dt, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 5,14 (dt, $J = 36,1, 7,2$ Hz, 1H), 3,45 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,04 (t, $J = 18,8$ Hz, 3H).

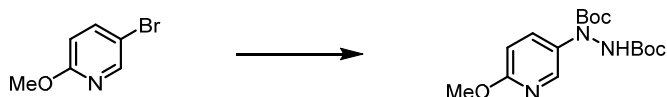
EJEMPLO 54

[395] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AAJ, AAK, AAL, AAM, AAN y AAO.

clorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **60**)

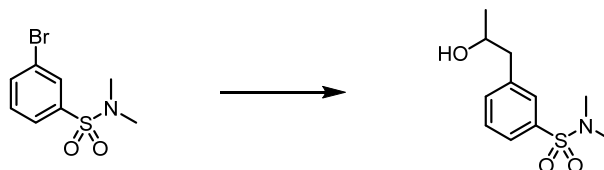


Procedimiento AAJ: Preparación de 1-(6-metoxipiridin-3-il)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo



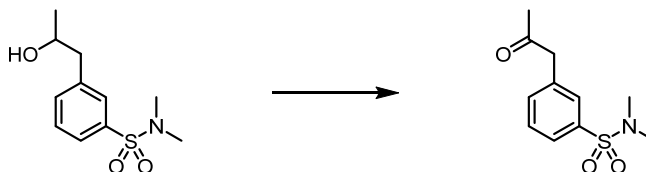
[396] A una solución en agitación de 5-bromo-2-metoxi-piridina (564 mg, 3,00 mmol) en THF (4 mL) a -40 °C bajo nitrógeno se agregó *n*-butillitio (2,06 mL, 3,30 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a esta temperatura antes de agregar de una solución de (*NE*)-*N-tert*-butoxicarboniliminocarbamato de *tert*-butilo (760 mg, 3,30 mmol) en THF (4 mL) por goteo. La mezcla de reacción luego se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y luego se volcó sobre agua helada. El producto se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo usando un cartucho RediSep de 40 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano 10-30 % para dar el compuesto del título 1-(6-metoxipiridin-3-il)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (490 mg, 43%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,65 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 18H).

Procedimiento AAK: Preparación de 3-(2-hidroxipropil)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida



[397] A una solución en agitación de 3-bromo-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (500 mg, 1,89 mmol) en THF (9 mL), a -78 °C se agregó *n*-butilitio (1,04 mL, 2,08 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Se agregó 2-metiloxirano (332 µL, 4,73 mmol), seguido por dietileterato de trifluoruro de boro (234 µL, 1,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante otros 20 minutos y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase reversa usando una columna C18 de 40 g, eluyendo con acetonitrilo/agua 40 - 60% a lo largo de 30 minutos para dar 3-(2-hidroxipropil)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida cruda (200 mg, 29%) como un aceite amarillo. Este material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

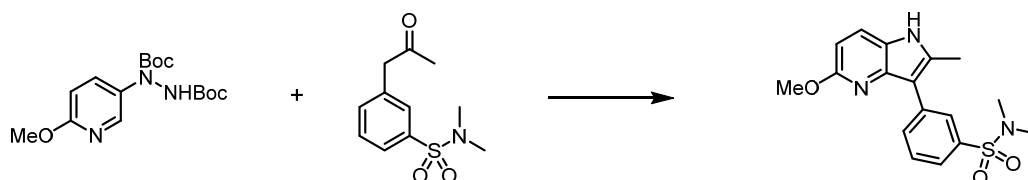
Procedimiento AAL: Preparación de *N,N*-dimetil-3-(2-oxopropil)bencensulfonamida



[398] A una solución en agitación de 3-(2-hidroxipropil)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (967 mg, 3,97 mmol) en diclorometano (40mL) bajo

nitrógeno a 0 °C se agregó periodinano Dess-Martin (2,02 g, 4,77 mmol) en tres porciones. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. La mezcla de reacción se volcó sobre una mezcla de tiosulfato de sodio acuoso saturado 10% (60 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (1:1) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. El producto se extrajo con diclorometano, y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío para dar *N,N*-dimetil-3-(2-oxopropil)bencensulfonamida (790 mg, 82%) como un sólido blanco. Este material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,71 (dt, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dt, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

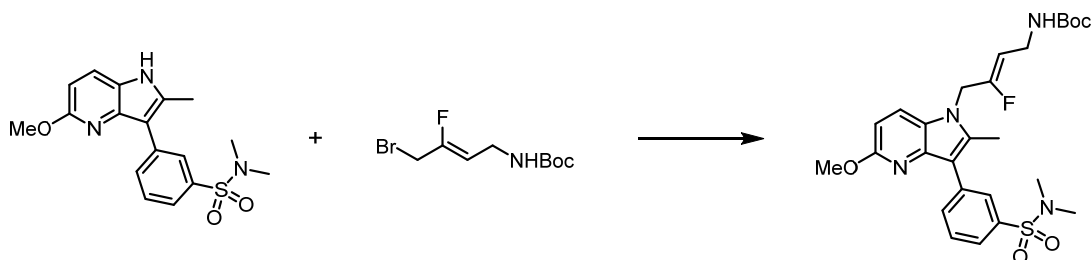
Procedimiento AAM: Preparación de 3-(5-metoxi-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida



[399] Una suspensión en agitación de 1-(6-metoxipiridin-3-il)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (307 mg, 0,90 mmol) y *N,N*-dimetil-3-(2-oxopropil)bencensulfonamida (240 mg, 1,00 mmol) en ácido sulfúrico acuoso 4% (2 mL) se calentó a reflujo suave durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (15 mL) y HCl acuoso (1 M, 10 mL). Toda la cetona sin reaccionar se extrajo con éter dietílico (25 mL x 3) y se separó. La fase acuosa luego se neutralizó por adición de NaHCO₃ acuoso saturado. El producto deseado se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 2) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el solvente se eliminó al vacío para dar 3-(5-metoxi-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-

N,N-dimetilbencensulfonamida (173 mg, 50%) como un aceite anaranjado. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,43 (dt, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (dt, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,67 (dt, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,63 (s, 3H).

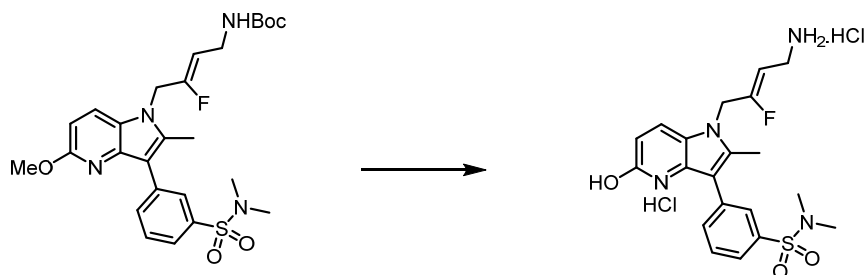
Procedimiento AAN: Preparación de (Z)-(4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



[400] A una solución en agitación de 3-(5-metoxi-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (50 mg, 0,14 mmol) y (Z)-(4-bromo-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (58,2 mg, 0,22 mmol) en DMSO (2,0 mL) a temperatura ambiente se agregó hidróxido de potasio (16,2 mg, 0,23 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis HPLC luego de este tiempo mostró aproximadamente 50% de conversión. Se agregó una cantidad adicional de *N*-[(Z)-4-bromo-3-fluoro-but-2-enil]carbamato de *tert*-butilo (58,2 mg, 0,22 mmol) e hidróxido de potasio (16,2 mg, 0,23 mmol) y la agitación se continuó durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de salmuera y agua, y el producto se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica se lavó con más agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo usando una columna C-18 de 12 g, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua 20-70% (+0,1% de HCl) para dar (Z)-(4-(3-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

(55 mg, 71%) como una espuma marrón. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,30 (dt, $J = 1,8, 0,6$ Hz, 1H), 7,98 (dt, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,64 (ddd, $J = 7,6, 7,6, 0,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 3H), 4,66 – 4,83 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Procedimiento AAO: Preparación de diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto 60)



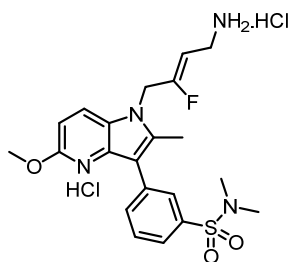
[401] A una solución en agitación de (Z)-4-(3-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (55,0 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (4 mL) bajo nitrógeno a -10 °C (baño de hielo-sal) se agregó tribromuro de boro (39 μL , 0,41 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se volcó sobre hielo en NaHCO_3 saturado (20 mL). El producto se extrajo con diclorometano (30 mL), y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo usando una columna C-18 de 12 g, eluyendo con un gradiente de MeCN en agua 30-65% (+0,1% de HCl) para dar el compuesto del título diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida (3,9 mg, 9%) como una película amarilla. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,19 – 8,03 (m, 5H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,20 (d, J

= 13,3 Hz, 2H), 5,05 – 5,26 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,44 (s, 3H).

EJEMPLO 55

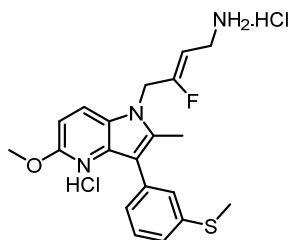
[402] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos AAJ, AAK, AAL, AAM, AAN y O.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-metoxi-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **61**)



[403] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 5,19 (dt, J = 34,2, 7,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,60 (s, 3H).

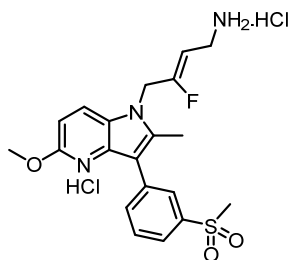
diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(5-metoxi-2-metil-3-(3-(metiltio)fenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)but-2-en-1-amina (Compuesto **68**)



[404] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,73 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,0, 7,4, 0,5 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,34 (dq, J = 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 8,1, 1,6, 1,2 Hz,

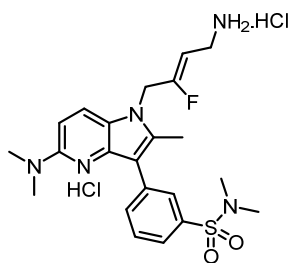
1H), 7,21 (dd, $J = 1,6, 1,2$ Hz, 1H), 5,39 – 5,32 (m, 2H), 5,35 (dt, $J = 34,9, 7,4$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,73 – 3,64 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(5-metoxi-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)but-2-en-1-amina (Compuesto **69**)



[405] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,14 – 8,04 (m, 2H), 7,90 – 7,80 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 5,31 (dt, $J = 35,4, 7,5$ Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,72 – 3,64 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-5-(dimetilamino)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **105**)

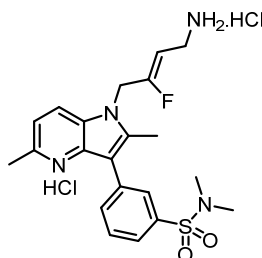


[406] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,34 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 4H), 6,96 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,27 (dt, $J = 35,2, 7,4$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,32 (s, 6H), 2,78 (s, 6H), 2,54 (s, 3H).

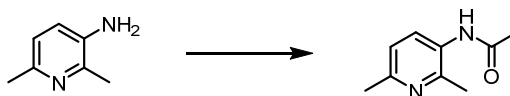
EJEMPLO 56

[407] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, AAP, AAQ, J, K, L, y O.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **107**)

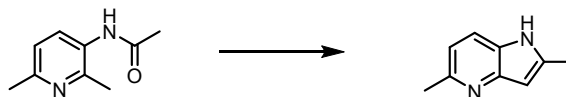


Procedimiento AAP: Preparación de *N*-(2,6-dimetilpiridin-3-il)acetamida



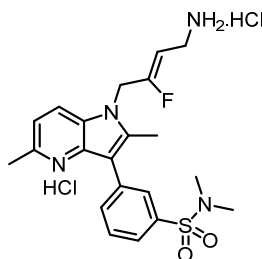
[408] A una solución en agitación de 2,6-dimetilpiridin-3-amina (25,0 g, 205 mmol) en diclorometano (200 mL) se agregó Ac_2O (27,0 mL, 258 mmol) seguido por trietilamina (35,1 mL, 226 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. Al residuo se agregó carbonato de sodio acuoso, y la mezcla acuosa luego se extrajo con diclorometano (200 mL x 6), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar *N*-(2,6-dimetilpiridin-3-il)acetamida (20,0 g, 60% de rendimiento), que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Procedimiento AAQ: Preparación de 2,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina



[409] Una mezcla en agitación de *N*-(2,6-dimetilpiridin-3-il)acetamida pura (2,5 g, 15 mmol) y etóxido de sodio (2,50 g, 37,0 mmol) se calentó a 320 °C bajo N₂ durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (20 mL), y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (25 mL x 6), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Un total de 15 lotes de material crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:5) seguido por acetato de etilo (1:2) para dar 2,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (10,0 g, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm: 9,24 (bs, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **107**)

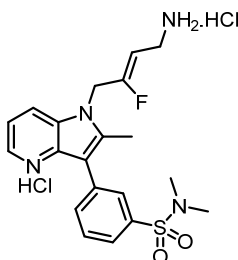


[410] ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 8,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (dt, *J* = 35,3, 7,3 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,62 (s, 3H).

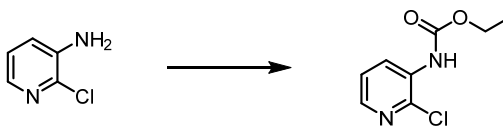
EJEMPLO 57

[411] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, AAR, AAS, AAT, J, K, L, y O.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **25**)

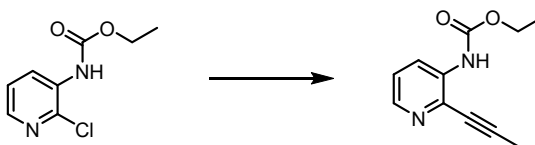


Procedimiento AAR: Preparación de (2-cloropiridin-3-il)carbamato de etilo



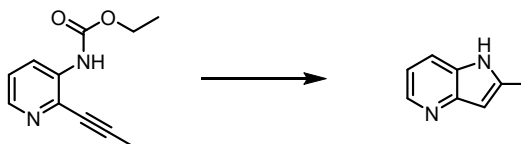
[412] A una solución en agitación de 2-cloropiridin-3-amina (5,00 g, 39,0 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) a 10 °C se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 78,0 mL, 78,0 mmol). A esta mezcla de reacción se agregó cloroformiato de etilo (6,50 mL, 67,5 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo. El material crudo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (1:10) para dar (2-cloropiridin-3-il)carbamato de etilo (4,42 g, 71%) como un sólido blanco.

Procedimiento AAS: Preparación de (2-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)carbamato de etilo



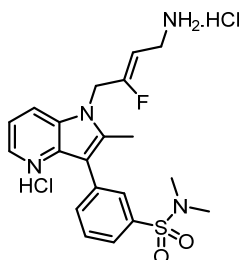
[413] A una suspensión en agitación de cloruro de litio (2,04 g, 48,30 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se agregó (2-cloropiridin-3-il)carbamato de etilo (3,96 g, 19,7 mmol), tributil(prop-1-inil)estano (19,7 mL, 19,7 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (288 mg, 0,40 mmol). La mezcla luego se calentó a reflujo durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 mL x 3), seguido por salmuera (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano 10 – 60% dio (2-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)carbamato de etilo (2,52 g, 63%) como un aceite marrón.

Procedimiento AAT: Preparación de 2-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina



[414] A una solución en agitación de (2-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)carbamato de etilo (2,40 g, 11,76 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se agregó hidróxido de sodio sólido (2,40 g, 35,3 mmol). La reacción luego se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (50 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/MeOH= 20/1) para dar de 2-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina (1,09 g, 70%) como un sólido marrón.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-*N,N*-dimetil-bencensulfonamida (Compuesto **25**)

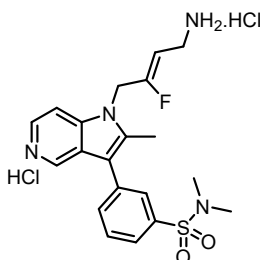


[415] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,8$, 5,4 Hz, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,20 – 5,09 (m, 2H), 4,85 (dt, $J = 34,1$, 7,5 Hz, 1H), 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

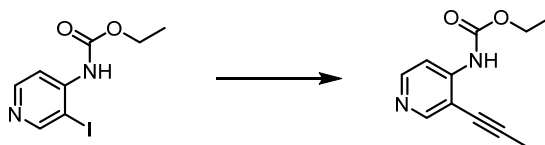
EJEMPLO 58

[416] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, AAR, AAU, AAT, J, K, L, y O.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **26**)

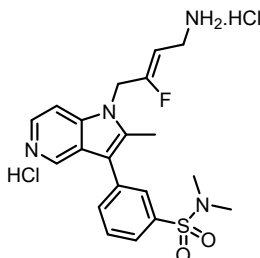


Procedimiento AAU: Preparación de (3-(prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de etilo



[417] A una solución en agitación de (3-iodopiridin-4-il)carbamato de etilo (7,98 g, 24,9 mmol), propino en hexanos (3%, 150 g, 112,5 mmol), trietilamina (60 mL, 430 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (877 mg, 1,25 mmol), en DMF (15 mL), en un tubo sellable se agregó CuI (472 mg, 2,49 mmol). El tubo se selló y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó acetato de etilo (200 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (100 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:10) para dar (3-(prop-1-in-1-il)piridin-4-il)carbamato de etilo (3,01 g, 59%) como un sólido marrón.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetil-bencensulfonamida (Compuesto **26**)

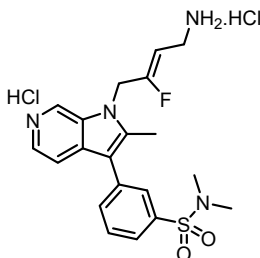


[418] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,07 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,15 (s, 3H), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 3H), 5,51 (d, $J = 15,4$ Hz, 2H), 5,39 (dt, $J = 36,0, 7,4$ Hz, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,64 (s, 3H).

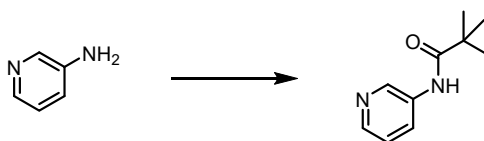
EJEMPLO 59

[419] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos E, F, AAV, AAW, AAX, AAR, AAU, AAT, J, K, L, y O.

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetilbencensulfonamida (Compuesto **32**)

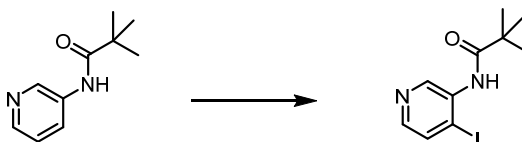


Procedimiento AAV: Preparación de *N*-(piridin-3-il)pivalamida



[420] A una solución en agitación de piridin-3-amina (20,0 g, 212 mmol) en THF (100 mL) a se agregó, lentamente, una solución de cloruro de pivaloilo (26,0 mL, 212 mmol) en THF (50 mL), seguido por Et₃N (44,0 mL, 319 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y el material filtrado se evaporó al vacío para dar la *N*-(piridin-3-il)pivalamida del título (32,0 g, 85%) como un sólido blanco.

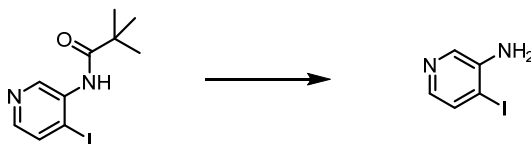
Procedimiento AAW: Preparación de *N*-(4-iodopiridin-3-il)pivalamida



[421] Una solución en agitación de *N*-(piridin-3-il)pivalamida (20 g, 112 mmol) en THF/Et₂O (200 mL: 500 mL) se enfrió a -78 °C. Luego se agregó TMEDA (42,0 mL, 280 mmol) y *t*-butillitio (1,6 M en hexano, 176 mL, 280 mmol) por goteo. La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se calentó a -10 °C.

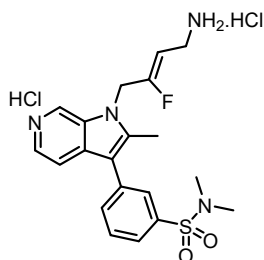
Se continuó la agitación a esta temperatura durante otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agregó una solución de iodo (71,2 g, 280 mmol) en THF (200 mL) por goteo. La suspensión resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. La mezcla se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se detuvo con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (1 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (500 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:10) para dar *N*-(4-iodopiridin-3-il)pivalamida (13,1 g, 38%) como un sólido amarillo.

Procedimiento AAX: Preparación de 4-iodopiridin-3-amina



[422] Una mezcla en agitación de *N*-(4-iodopiridin-3-il)pivalamida (13,1 g, 44,0 mmol) y ácido sulfúrico en agua 24% p/p (400 mL) se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se ajustó cuidadosamente a pH 7-8 con NaOH 4 N. Se agregó bicarbonato de sodio saturado a la mezcla y el producto se extrajo con diclorometano (200 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 4-iodopiridin-3-amina (8,80 g, 92%).

diclorhidrato de (Z)-3-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-*N,N*-dimetil-bencensulfonamida (Compuesto **32**)

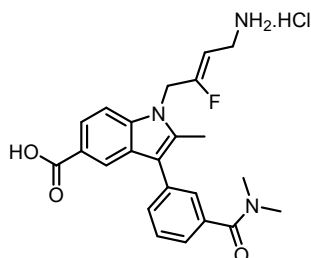


[423] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 9,37 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,96 – 7,82 (m, 4H), 5,50 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 5,39 (dt, $J = 35,4, 7,3$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,76 (s, 3H).

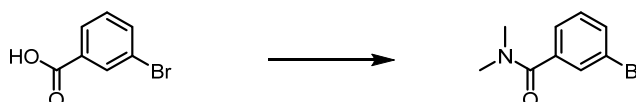
EJEMPLO 60

[424] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AAY, F, G, H, I, J, K, L, M y U.

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(dimetilcarbamoyl)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **16**)

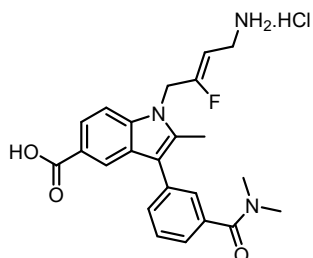


Procedimiento AAY: Preparación de 3-bromo-*N,N*-dimetilbenzamida



[425] A una mezcla en agitación de clorhidrato de dimetilamina (612 mg, 7,50 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente se agregó trietilamina (3,48 mL, 25,0 mmol). Luego de agitar durante 10 minutos, se agregó ácido 3-bromobenzoico (1,00 g, 5,00 mmol), seguido por HATU (2,28 g, 6,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 mL), y la suspensión resultante se agitó durante 5 minutos. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 mL). Los orgánicos luego se lavaron con HCl acuoso (1 M, 30 mL), NH₄Cl acuoso saturado (30 mL), y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄, y luego se concentró al vacío para dar el compuesto del título 3-bromo-*N,N*-dimetilbenzamida (960 mg, 84%) como un aceite anaranjado. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,36 (ddd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,59 (m, 2H), 7,30 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 0,7 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

clorhidrato de ácido (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (Compuesto **16**)

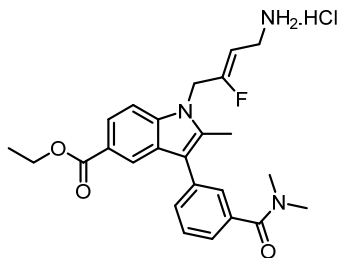


[426] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,44 (ddd, $J = 6,5$, 2,4, 1,7 Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,84 (dt, $J = 35,4$, 7,5 Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 7,7$, 1,5 Hz, 2H), 3,15 (d, $J = 5,4$ Hz, 6H), 2,56 (s, 3H).

EJEMPLO 61

[427] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AAY, F, G, H, I, J, K, L, y O.

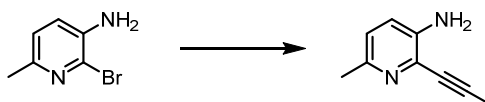
clorhidrato de (Z)-1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-2-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etilo (Compuesto **15**)



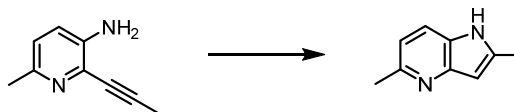
[428] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,26 (dd, $J = 1,6$, 0,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,7$, 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,48 (m, 4H), 7,45 (dt, $J = 7,0$, 1,8 Hz, 1H), 5,22 – 5,12 (m, 2H), 4,87 (dt, $J = 35,2$, 7,5 Hz, 1H), 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 3,15 (d, $J = 3,9$ Hz, 6H), 2,56 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

EJEMPLO 62

[429] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos AAZ, AAAA, F, K, L y O.

Procedimiento AAZ: Preparación de 6-metil-2-(prop-1-in-1-il)piridin-3-amina

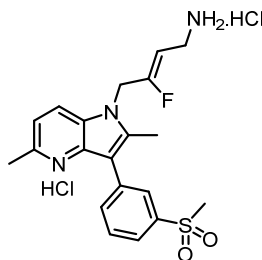
[430] En un balón de tres bocas de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-bromo-6-metilpiridin-3-amina (25,0 g, 134 mmol), acetonitrilo (100 mL), trietilamina (100 mL), ioduro de cobre (I) (1,30 g, 6,83 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,40 g, 1,99 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C con burbujeo continuo de gas propino. Los sólidos se filtraron, y el material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar 6-metil-2-(prop-1-in-1-il)piridin-3-amina (18,0 g, 92%) como un sólido amarillo. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,16 (brs, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Procedimiento AAAA: Preparación de 2,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

[431] En un balón de 500 mL se colocó una solución de 6-metil-2-(prop-1-in-1-il)piridin-3-amina (18,0 g, 123 mmol) en DMF (300 mL). A esto se agregó KO^tBu (28,0 g, 250 mmol), en porciones a 0 °C. La solución resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción luego se detuvo por la adición de agua/hielo (1,0 L). La solución resultante se extrajo con

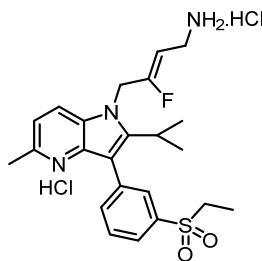
acetato de etilo (200 mL x 6), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (1,0 L x 2). Los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío para dar 2,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (16,0 g, 89%) como un sólido amarillo. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,96 (brs, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

diclorhidrato de (Z)-4-(2,5-dimetil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **112**)



[432] ¹H-RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 8,69 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,90 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 5,42 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 5,36 – 5,27 (m, 1H), 3,75 – 3,60 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

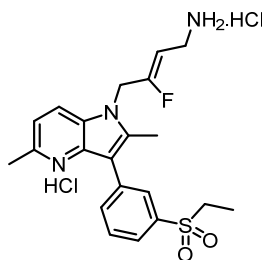
diclorhidrato de (Z)-4-(3-(3-(etilsulfonil)fenil)-2-isopropil-5-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **113**)



[433] ¹H-RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm: 8,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,23 – 8,10 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 5,33 (dt, *J* = 34,0,

7,4 Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,57 (p, $J = 14,5, 7,2$ Hz, 1H), 3,33 (q, $J = 9,0$ Hz, 2H), 1,35 – 1,23 (m, 9H).

diclorhidrato de (Z)-4-(3-(3-(etilsulfonil)fenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il)-3-fluorobut-2-en-1-amina (Compuesto **114**)

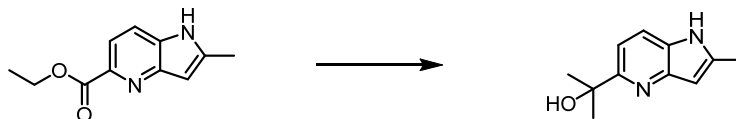


[434] ^1H -RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,18 – 7,99 (m, 2H), 7,97 – 7,83 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,49 – 5,22 (m, 3H), 3,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,35 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

EJEMPLO 63

[435] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos AAAB, F, K, L y O.

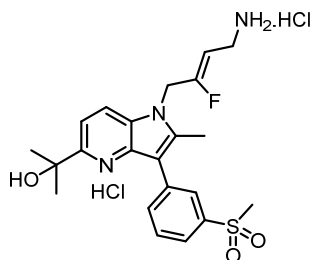
Procedimiento AAAB: Preparación de 2-(2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)propan-2-ol



[436] A una solución en agitación de 2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (1,23 g, 6,00 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente se agregó bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 10,0 mL, 30,0 mmol) a lo largo de 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó más bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 6,00 mL, 18,0 mmol) y la agitación se continuó durante 30 min a temperatura

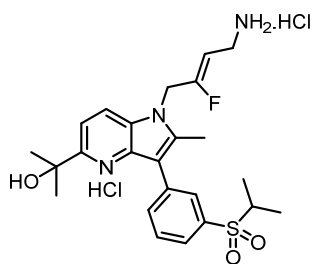
ambiente, y luego a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (45 mL). El producto se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material crudo se purificó sobre gel de sílice usando un sistema de cromatografía Revelaris para dar 2-(2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)propan-2-ol (730 mg, 64%) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,99 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (dq, J = 2,2, 1,1 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,53 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,59 (d, J = 2,2 Hz, 6H).

diclorhidrato de (Z)-2-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)propan-2-ol (Compuesto **116**)



[437] ^1H -RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,18 – 8,07 (m, 2H), 7,94 (dt, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 5,36 (dt, J = 34,3, 7,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,72 (s, 6H).

diclorhidrato de (Z)-2-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-en-1-il)-3-(3-(isopropilsulfonil)fenil)-2-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)propan-2-ol (Compuesto **117**)

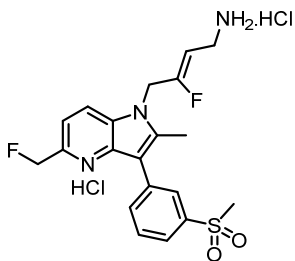


[438] ^1H -RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ ppm: 8,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 2H), 7,97 – 7,87 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,57 – 5,22 (m, 3H), 3,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,46 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,72 (s, 6H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

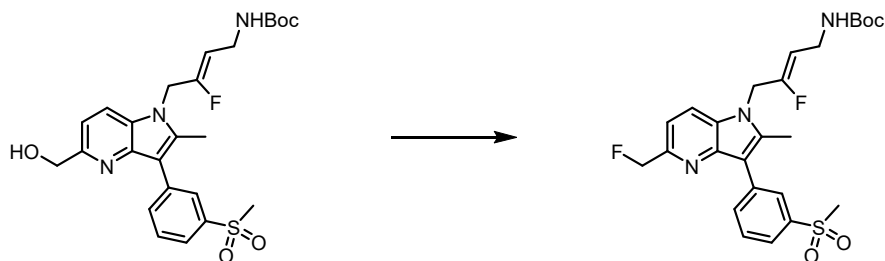
EJEMPLO 64

[439] El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos AAZ, AAAA, F, K, AQ, AAAC, L y O.

diclorhidrato de (Z)-3-fluoro-4-(5-(fluorometil)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)but-2-en-1-amina (Compuesto **115**)

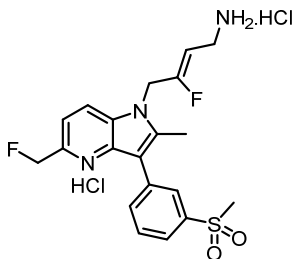


Procedimiento AAAC: Preparación de (Z)-3-fluoro-4-(5-(fluorometil)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo



[440] Una solución de (Z)-(3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (160 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se enfrió a -10 °C bajo una atmósfera de argón. Se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (0,05 mL, 0,36 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 mL x 3). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación sobre gel de sílice usando CombiFlash® dio (Z)-(3-fluoro-4-(5-(fluorometil)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (35 mg, 22%) como una espuma blanca. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,23 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (dt, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,84 (ddd, *J* = 7,9, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,6 7,60 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 29,9, 12,1 Hz, 2H), 4,84 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 4,70 – 4,92 (m, 3H), 3,80 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

(Z)-(3-fluoro-4-(5-(fluorometil)-2-metil-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)but-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (Compuesto **115**)



[441] ¹H-RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,73 (s, 1H), 8,20 – 8,07 (m, 2H), 7,95 – 7,84 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 46,8 Hz, 2H), 5,57 – 5,17 (m, 3H), 3,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

EJEMPLO 65

Método para determinar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir LOX y LOXL1-4 de diferentes fuentes

[442] La lisil-oxidasa (LOX) es una enzima extracelular dependiente de cobre que oxida los residuos peptidil lisina e hidroxilisina en colágeno y residuos de lisina en la elastina para producir delta-semialdehídos peptidil alfa-aminoadípicos. Esta reacción catalítica se puede inhibir de manera irreversible con el β-aminopropionitrilo (BAPN) que se une al sitio activo de LOX (Tang S.S., Trackman P. C. y Kagan H. M, <https://www.youtube.com/watch?v=m7JBoaEI5i0&t=5s>, *Reaction of aortic lysyl oxidase with beta-aminopropionitrile*; *J Biol Chem* 1983; 258: 4331-4338). Hay cinco miembros en la familia LOX; ellos son LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 y LOXL4. Los miembros LOX y LOXL de la familia se pueden obtener como proteínas activas recombinantes a partir de fuentes comerciales o se pueden extraer de tejidos animales como aorta de bovinos, tendones, piel de cerdo o se pueden preparar a partir de cultivos celulares. Se evaluaron los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención contra la preparación LOX-LOXL dada usando un método colorimétrico acoplado a un gran

rendimiento (Holt A. y Palcic M., *A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes*. *Nat. Protoc.* 2006; 1: 2498-2505). El ensayo se desarrolló usando un formato de ya sea 384 ó 96 pocillos. Brevemente, en un ensayo estándar con una placa de 384 pocillos se agregaron 25 µl de una dilución de cualquiera de las isoenzimas y los ortólogos en urea 1,2 M, solución amortiguadora de borato de sodio 50 mM (pH 8,2) a cada pocillo en la presencia de Mofegilina 1 µM y pargilina 0,5 mM (para inhibir SSAO y MAO-B y MAO-A, respectivamente). Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se evaluaron en una curva de concentración-respuesta (CRC) con 11 puntos de datos, típicamente en el rango micromolar o nanomolar después de incubación con la enzima durante 30 min a 37 °C. Luego se agregaron 25 µl de una mezcla de reacción que contiene el doble de la concentración K_M de putrescina (Sigma Aldrich, por ejemplo 20 mM para LOX o 10 mM para LOXL2 y LOXL3), Amplex Red 120 µM (Sigma Aldrich) y peroxidasa de rábano picante 1,5 U/ml (Sigma Aldrich) preparada en urea 1,2 M, solución amortiguadora de borato de sodio 50 mM (pH 8,2) a los pocillos correspondientes. Los volúmenes anteriores se duplicaban en el caso de una placa de 96 pocillos. La fluorescencia (RFU) se leyó cada 2,5 min durante 30 min a un rango de temperaturas de entre 37° y 45° C, excitación a 565 nm y emisión a 590 (Optima; BMG labtech). La pendiente de la cinética para cada pocillo se calculó usando el software de análisis de datos MARS (BMG labtech) y este valor se usó para deducir el valor de la IC_{50} (Dotmatics). La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad amina oxidasa LOX y otros miembros de la familia se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

[443] Actividades inhibitoras de LOX y LOXL2 de ejemplos de los compuestos de la invención

Compuesto	IC ₅₀ de la actividad de LOX de bovino (nanomolar)	IC ₅₀ de la actividad de LOXL2 humano (nanomolar)
BAPN	>1000	<1000
1	>300	<300
2	>300	<300
3	>300	<300
4	>300	<300
5	>300	<300
6	>300	<300
7	>300	<300
8	>300	<300
9	>300	<300
10	>300	<300
11	>300	<300
12	>300	<300
13	>300	<300
14	>300	<300
15	>300	<300
16	>300	<300
17	>300	<300
18	>300	<300
19	>300	<300
20	>300	<300
21	>300	<300
22	>300	<300
23	>300	<300
24	>300	<300
25	>300	<300
26	>300	<300
27	>300	<300
28	>300	<300
29	>300	<300
30	>300	<300
31	>300	<300
32	>300	<300

33	>300	<300
34	>300	<300
35	>300	<300
36	>300	<300
37	>300	<300
38	>300	<300
39	>300	<300
40	>300	<300
41	>300	<300
42	>300	<300
43	>300	<300
44	>300	<300
45	>300	<300
46	>300	<300
47	>300	<300
48	>300	<300
49	>300	<300
50	>300	<300
51	>300	<300
52	>300	<300
53	>300	<300
54	>300	<300
55	>300	<300
56	>300	<300
57	>300	<300
58	>300	<300
59	>300	<300
60	>300	<300
61	>300	<300
62	>300	<300
63	>300	<300
64	>300	<300
65	>300	<300
66	>300	<300
67	>300	<300
68	>300	<300
69	>300	<300
70	>300	<300
71	>300	<300
72	>300	<300
73	>300	<300
74	>300	<300
75	>300	<300

76	>300	<300
77	>300	<300
78	>300	<300
79	>300	<300
80	>300	<300
81	>300	<300
82	>300	<300
83	>300	<300
84	>300	<300
85	>300	<300
86	>300	<300
87	>300	<300
88	>300	<300
89	>300	<300
90	>300	<300
91	>300	<300
92	>300	<300
93	>300	<300
94	>300	<300
95	>300	<300
96	>300	<300
97	>300	<300
98	>300	<300
99	>300	<300
100	>300	<300
101	>300	<300
102	>300	<300
103	>300	<300
104	>300	<300
105	>300	<300
106	>300	<300
107	>300	<300
108	>300	<300
109	>300	<300
110	>300	<300
111	>300	<300
112	>300	<300
113	>300	<300
114	>300	<300
115	>300	<300
116	>300	<300
117	>300	<300

EJEMPLO 66

Método para determinar la capacidad de los compuestos de la Fórmula I para inhibir la SSAO/VAP-1 recombinante humana

[444] La actividad amina oxidasa de la SSAO/VAP-1 recombinante humana se determinó usando el método colorimétrico acoplado que se describió para las monoamina oxidasa, amina oxidasas que contienen cobre y enzimas relacionadas (Holt A. y Palcic M., *A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes*; *Nat Protoc* 2006; 1: 2498-2505). Brevemente, se ensambló un molde de ADNc clonado correspondiente a los residuos 34-763 de la SSAO/VAP-1 humana, y que tiene incorporado una secuencia señal Ig kappa (κ) de ratón, una marca de epítipo *flag* N-terminal y un sitio de corte del virus del grabado de tabaco (TEV), en un vector de expresión de mamífero (pLO-CMV) de Geneart AG. Este vector que contiene los residuos SSAO/VAP-1 humanos se transfectó en la línea de células mutantes de glicosilación CHO-K1, Lec 8. Se aisló un clon que expresa de manera estable la SSAO/VAP-1 humana y se cultivó a gran escala. La SSAO/VAP-1 activa humana se purificó y se recuperó usando cromatografía de inmunoafinidad. Esta se usó como fuente para la actividad SSAO/VAP-1. Se desarrolló un ensayo colorimétrico de alto rendimiento usando un formato ya sea de 96 ó de 384 pocillos. Brevemente, en una placa estándar de 96 pocillos se agregaron 50 μ l de la SSAO/VAP-1 humana purificada (0,25 μ g/ml) en solución amortiguadora de fosfato de sodio 0,1 M (pH 7,4) a cada pocillo. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se evaluaron en una curva de concentración-respuesta (CRC) con 4-11 puntos de datos, típicamente en el rango micromolar o nanomolar después de incubación

con la SSAO/VAP-1 humana durante 30 min a 37 °C. Después de 30 min de incubación, se agregaron 50 µl de la mezcla de reacción que contiene bencilamina 600 µM (Sigma Aldrich), Amplex Red 120 µM (Sigma Aldrich) y peroxidasa de rábano picante 1,5 U/ml (Sigma Aldrich) preparada en solución amortiguadora de fosfato de sodio 0,1 M (pH 7,4) al pocillo correspondiente. Las unidades de fluorescencia (RFU) se leyeron cada 2,5 min durante 30 min a 37 °C, excitación a 565 nm y emisión a 590 (Optima; BMG labtech). La pendiente de la cinética para cada pocillo se calculó usando el software de análisis de datos MARS (BMG labtech) y este valor se usó para deducir el valor de la IC₅₀ (Dotmatics). La capacidad de los compuestos de la Fórmula I para inhibir la SSAO/VAP-1 se muestra en la Tabla 3.

EJEMPLO 67

Método para determinar la capacidad de los compuestos de la Fórmula I para inhibir el MAO-B recombinante humano

[445] La especificidad de los compuestos de esta invención se evaluó determinando su capacidad para inhibir las actividades de MAO-B *in vitro*. Se usó la MAO-B recombinante humana (0,06 mg/ml; Sigma Aldrich) como fuente de las actividades de la enzima MAO-B. El ensayo se condujo de una manera similar que para la SSAO/VAP-1 humana (Ejemplo 66) excepto que el sustrato de bencilamina se usó a 100 µM. La capacidad de los compuestos de la Fórmula I para inhibir la MAO-B se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

[446] **Selectividad de los compuestos de la Fórmula I por LOX y LOXL2 en comparación con SSAO/VAP-1 y MAO-B**

Compuesto	IC ₅₀ de la actividad de SSAO/VAP-1	IC ₅₀ de la actividad de MAO-B
-----------	--	---

	(micromolar)	(micromolar)
BAPN	>3	>3
1	>3	>3
2	>3	>3
3	>3	>3
4	>3	>3
5	>3	>3
6	>3	>3
7	>3	>3
8	>3	>3
9	>3	>3
10	>3	>3
11	>3	>3
12	>3	>3
13	>3	>3
14	>3	>3
15	>3	>3
16	>3	>3
17	>3	>3
18	>3	>3
19	>3	>3
20	>3	>3
21	>3	>3
22	>3	>3
23	>3	>3
24	>3	>3
25	>3	>3
26	>3	>3
27	>3	>3
28	>3	>3
29	>3	>3
30	>3	>3
31	>3	>3
32	>3	>3
33	>3	>3
34	>3	>3
35	>3	>3
36	>3	>3
37	>3	>3
38	>3	>3
39	>3	>3
40	>3	>3
41	>3	>3

42	>3	>3
43	>3	>3
44	>3	>3
45	>3	>3
46	>3	>3
47	>3	>3
48	>3	>3
49	>3	>3
50	>3	>3
51	>3	>3
52	>3	>3
53	>3	>3
54	>3	>3
55	>3	>3
56	>3	>3
57	>3	>3
58	>3	>3
59	>3	>3
60	>3	>3
61	>3	>3
62	>3	>3
63	>3	>3
64	>3	>3
65	>3	>3
66	>3	>3
67	>3	>3
68	>3	>3
69	>3	>3
70	>3	>3
71	>3	>3
72	>3	>3
73	>3	>3
74	>3	>3
75	>3	>3
76	>3	>3
77	>3	>3
78	>3	>3
79	>3	>3
80	>3	>3
81	>3	>3
82	>3	>3
83	>3	>3
84	>3	>3

85	>3	>3
86	>3	>3
87	>3	>3
88	>3	>3
89	>3	>3
90	>3	>3
91	>3	>3
92	>3	>3
93	>3	>3
94	>3	>3
95	>3	>3
96	>3	>3
97	>3	>3
98	>3	>3
99	>3	>3
100	>3	>3
101	>3	>3
102	>3	>3
103	>3	>3
104	>3	>3
105	>3	>3
106	>3	>3
107	>3	>3
108	>3	>3
109	>3	>3
110	>3	>3
111	>3	>3
112	>3	>3
113	nt	nt
114	nt	nt
115	nt	nt
116	nt	nt
117	nt	nt

[447] Las enzimas LOX y LOXL1-4 son miembros de una gran familia de amina oxidasas dependientes de flavina y dependientes de cobre, que incluyen SSAO/VAP-1 y la monoamina oxidasa-B (MAO-B). Los compuestos de la presente invención inhiben selectivamente los miembros de la familia de enzimas LOX con respecto a SSAO/VAP-1, MAO-B y otros miembros de la familia de las amina oxidasas. Los ejemplos de la magnitud de selectividad se muestran en la

Tabla 3.

EJEMPLO 68Inhibición de la fibrosis hepática inducida por CCl₄

[448] Se conduce un análisis del uso de los inhibidores de LOXL2 para tratar enfermedades inflamatorias/fibróticas por medio del uso de un modelo de fibrosis hepática inducida por CCl₄. La lesión del hígado con frecuencia es seguida por una regeneración parenquimática completa debido a la potencia regenerativa de los hepatocitos. La lesión continua del hígado debido a la administración de CCl₄ conduce a acumulación de matriz extracelular, acompañada de necrosis recurrente de hepatocitos, inflamación y procesos regenerativos, causando así fibrosis hepática y como consecuencia cirrosis hepática (véase Natsume, M., et al., *Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice. J. Leukoc. Biol.*, 1999, 66, 601-608; véase también Yao, Q, Y., et al., *Inhibition by curcumin of multiple sites of the transforming growth factor-beta 1 signalling pathway ameliorates the progression of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats; BMC Complement Altern Med.*, 16 de septiembre, 2012; 12(1): 156.)

[449] A las ratas se les administra CCl₄ por vía oral a una concentración de 0,25 µl/g en aceite de oliva, 3 veces por semana durante 6 semanas. El compuesto 25 es administrado a razón de 0,1-100 mg/kg durante todo el período del procedimiento experimental o sólo durante 3 semanas después de la administración de CCl₄ y luego durante todo el estudio. En comparación con el grupo tratado con vehículo que muestra incrementos de la fibrosis en el hígado, la administración del Compuesto 25 muestra hasta un 50% de reducción

demostrada por tinción con rojo Sirius del hígado con cuantificación (véase la Figura 1). Además, los ratones tratados con el Compuesto 25 mostraron una reducción estadísticamente significativa del colágeno en hígado con una inhibición de >30% del colágeno mediante un análisis con hidroxiprolina.

EJEMPLO 69

Inhibición de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

[450] La fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en roedores es un modelo experimental ampliamente aceptado para determinar la actividad antifibrótica de agentes terapéuticos.

[451] La fibrosis es inducida por la administración intranasal de sulfato de bleomicina a una dosis de 0,05 U/ratón en un volumen total de 50 ul de PBS (véase Corbel, M., *et al Inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by the matrix metalloproteinase inhibitor batimastat J Pathol.*, abril de 2001; 193(4): 538-45.) El compuesto 12 es administrado a razón de 0,1-100 mg/kg durante todo el período del procedimiento experimental o 7 días después de la administración de bleomicina y luego durante todo el estudio.

[452] La fibrosis se evalúa en secciones de pulmón fijadas en formalina teñidas con hematoxilina y eosina según la escala definida por Ashcroft *et al* (*Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale J Clin Pathol*, 1988; 41: 467-470). La administración de bleomicina aumenta la calificación de Ashcroft, en tanto 15 mg/kg del Compuesto 12 redujo significativamente esta calificación en los pulmones (véase la Figura 2).

EJEMPLO 70

Inhibición de la nefropatía diabética inducida por estreptozotocina

[453] La nefropatía diabética inducida por estreptozotocina (STZ) se

utiliza comúnmente para crear modelos en roedores de diabetes tipo 1 que desarrollan lesiones renales debido al daño de células pancreáticas que presenta similitudes con la nefropatía diabética humana.

[454] Este modelo se puede establecer para investigar los efectos antifibróticos de los compuestos en el desarrollo de la fibrosis renal.

[455] La diabetes es inducida en los ratones con bloqueo para eNOS en el antecedente C57BL/6 mediante inyección intraperitoneal de STZ (55 mg/kg en solución amortiguadora de citrato 0,1 M) en ratones de 6-9 semanas de vida (véase *Huang C et al, Blockade of KCa3.1 ameliorates renal fibrosis through a TGF- β 1/Smad pathway in diabetic mice; Diabetes, 2013 62(8): 2923-2934*).

[456] El nivel de azúcar en sangre (BSL) se determina en sangre tomada de la vena de la cola. Los ratones con un valor de BSL > 16 mmol/l dos semanas después de la inyección con STZ se consideran diabéticos. El tratamiento con el Compuesto 12 se lleva a cabo durante 24 semanas desde el diagnóstico de diabetes a una dosis de 0,1-100 mg/Kg. En comparación con el grupo tratado con vehículo que muestra aumentos de fibrosis y disminución de la función renal, la administración del Compuesto 12 muestra hasta un 50% de reducción de la fibrosis (con la tinción con tricromo de Masson que muestra la expresión de colágeno y del daños glomerular) (véase las Figuras 3A-3C) y una mejora significativa de la función renal como lo demuestra la cuantificación de la relación de albúmina/creatinina (véase la Figura 4).

EJEMPLO 71

Inhibición de la fibrosis inducida por infarto de miocardio

[457] La ligadura de las carótidas es un modelo experimental ampliamente aceptado para inducir fibrosis cardíaca y para determinar la

actividad antifibrótica de los agentes terapéuticos.

[458] En ratones, el tórax se abre por medio de una toracotomía izquierda. La arteria coronaria izquierda se identifica visualmente usando un estereomicroscopio, y se coloca una sutura 7-0 alrededor de la arteria 1-2 mm por debajo de la aurícula izquierda. Esta ligadura con la sutura da como resultado una oclusión permanente de la arteria coronaria izquierda. La isquemia de miocardio se confirmó por la palidez del color del corazón y la elevación del segmento ST. (véase *Parajuli et al., Phosphatase PTEN is critically involved in post-myocardial infarction remodeling through the Akt/interleukin-10 signaling pathway Basic Res Cardiol, (2012) 107: 248*).

[459] Los ratones fueron sometidos a una cirugía de ligadura simulada o de las carótidas. A las 24 h después de la cirugía, se realizó una ecocardiografía con los ratones. Los ratones fueron tratados con el Compuesto 25 a razón de 0,1-100 mg/kg una vez por día durante 21 (7 días después de la ligadura de las carótidas) o 28 días o salina como controles de vehículo mediante gavaje oral. Al final del experimento, se repitió la ecocardiografía para evaluar la función y la remodelación del ventrículo izquierdo. Los ratones fueron sacrificados para recolectar los corazones. Se tomó una fotografía de cada corazón y se fijó con 10% de formalina. Se cortaron secciones de los corazones para la tinción con tricromo de Masson a fin de medir la fibrosis (véase la Figura 5).

EJEMPLO 72

Fibrosis hepática inducida por estreptozotocina y una dieta rica en grasas

[460] La fibrosis hepática inducida por una dieta rica en grasas/carbohidratos es la causa más común de una disfunción del hígado y

finalmente de una insuficiencia hepática. La NASH es inducida en ratones macho por una sola inyección subcutánea de 200 µg de una solución de estreptozotocina 2 días después del nacimiento y la alimentación con una dieta rica en grasas después de 4 semanas de vida (modelo STAM™). El modelo STAM™ presenta una progresión del NASH que se asemeja a la enfermedad en humanos: los ratones STAM™ manifiestan NASH a las 8 semanas, que avanza en una fibrosis a las 12 semanas (*K. Saito et al., Characterization of hepatic lipid profiles in a mouse model with nonalcoholic steatohepatitis and subsequent fibrosis, Sci Rep., 20 de agosto 2015; 5: 12466*).

[461] El Compuesto 112 inhibidor de LOXL2 se administró mediante gavaje oral diariamente a dosis de entre 10-30 mg/kg 8 semanas después de la aplicación de estreptozotocina. Los ratones fueron sacrificados después del establecimiento de NASH y se tomaron muestras de sangre completa por medio de punción cardíaca. Se recolectaron muestras de hígado y se lavaron con salina fría. Se midió el peso del hígado. Se congelaron inmediatamente los lóbulos lateral izquierdo, derecho y caudal de los hígados en nitrógeno líquido y se guardaron a -80 °C. Para la tinción con HE, se cortaron secciones de bloques de parafina de tejido hepático prefijado en solución de Bouin y se tiñeron con una solución de hematoxilina y eosina de Lillie-Mayer. La calificación de la actividad NAFLD (NAS) se calculó de acuerdo con los criterios de Kleiner (*Kleiner DE. et al., Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease, Hepatology, 2005; 41: 1313*). Para visualizar la deposición de colágeno, se tiñeron las secciones de hígado fijadas con Bouin usando una solución de rojo Picro-Sirius y se cuantificó el área de la fibrosis (véase la Figura 6).

EJEMPLO 73

Reducción de la formación de entrecruzamientos de colágeno en un modelo de focos fibroblásticos de IPF *in vitro*

[462] Se caracteriza el tejido de pulmón de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF) mediante colecciones densas de miofibroblastos y matriz extracelular (ECM) denominadas ‘focos fibroblásticos’. Se investigó la formación de entrecruzamientos de colágeno mediado por lisil-oxidasa (LOX) y los efectos del inhibidor de LOX no selectivo β -aminopropionitrilo (BAPN) así como de inhibidores selectivos tipo lisil-oxidasa 2 (LOXL2) usando un nuevo modelo de focos fibroblásticos *in vitro* (Jones et al., AJRCCM 191; 2015: A4912).

[463] Se hicieron crecer cultivos de fibroblastos primarios a partir de biopsias de diagnóstico clínico de pulmón fibrótica y se guardaron en nitrógeno líquido. A continuación, se expandieron fibroblastos de los casos confirmados de IPF y se sembraron sobre membranas Transwell bajo condiciones optimizadas para una deposición de matriz de colágeno maduro en la presencia de BAPN o un inhibidor selectivo de LOXL2 (Compuesto 112). Después de estimulación con el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) se formaron focos multicelulares que eran histoquímicamente similares en cuanto a organización a los focos fibroblásticos *in vivo*. Los focos se cultivaron por otras seis semanas en la presencia de TGF- $\beta 1$ y de los inhibidores. Luego se cosecharon los cultivos y se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido.

[464] Para cuantificar los entrecruzamientos de colágeno (Robins Biochem Soc Trans 2007; 35(5): 849-852; Saito et al *Anal. Biochem.* 1997; 253: 26-32; Sims, Avery & Bailey *Methods in Molecular Biology* 2000; volumen 139: 11-26), los cultivos fueron tratados con borohidruro de potasio para estabilizar

los entrecruzamientos inmaduros reducibles y se hidrolizaron en HCl 6 N a 100 °C durante 16 h. El contenido de colágeno total se evaluó mediante un ensayo de hidroxiprolina. Los entrecruzamientos inmaduros fueron evaluados mediante LC/MS/MS y los entrecruzamientos de piridinolina maduros mediante un ELISA. Los datos de entrecruzamientos se expresan como moles de entrecruzamiento por mol de colágeno.

[465] El número de entrecruzamientos de colágeno mediados por la familia LOX inmadura y madura aumentó sobre la duración de 6 semanas del modelo. Tanto BAPN como el inhibidor selectivo de LOXL2 (Compuesto 112) redujeron la formación de entrecruzamientos de una manera dependiente de la concentración (véase las Figuras 7a y 7b).