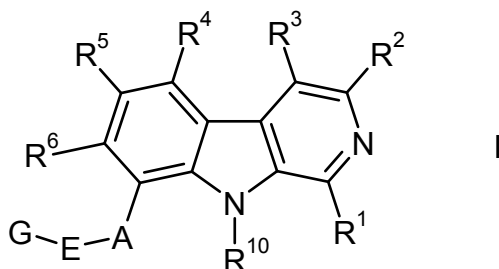


PIRIDO[3,4-b]INDOLES SUSTITUIDOS PARA TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LOS CARTÍLAGOS

La presente invención se refiere a 9H-pirido[3,4-b]indoles sustituidos con 8-arilo y sustituidos con 8-heteroarilo de fórmula I,



5

en la que A, E, G, R¹ a R⁶ y R¹⁰ son como se definen más adelante, que estimulan la condrogénesis y síntesis de matriz del cartílago, y se pueden usar en el tratamiento de trastornos y afecciones del cartílago en los que se desea una regeneración del cartílago dañado, por ejemplo, enfermedades de las articulaciones tales como la osteoartritis. La invención se refiere además a procedimientos para la síntesis de los compuestos de fórmula I, su uso como productos farmacéuticos, y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

La osteoartritis, que en lo sucesivo se abrevia también “OA” y a veces se denomina osteoartrosis, es la enfermedad degenerativa más común que implica principalmente daño del cartílago en las articulaciones. Con el aumento de la edad hasta 80% de la población está afectada. Aunque los signos clínicos de la enfermedad son más bien heterogéneos, los pacientes que padecen OA en general demuestran un fenotipo patológico común. En las etapas tempranas de la enfermedad, que se caracterizan por la degradación moderada del revestimiento de cartílago de las articulaciones, el dolor es el síntoma más destacado. Con el avance de la degradación del cartílago y la pérdida de cartílago, se produce un aumento del dolor que va acompañado normalmente de un aumento de deficiencia de la movilidad de las articulaciones afectadas y finalmente la inmovilidad total y la pérdida de función. Como resultado de la degradación del cartílago y pérdida de cartílago, las estructuras subcondrales también empiezan a cambiar su morfología, conduciendo a procesos de remodelado del hueso, tales como compactación de la materia ósea, y la formación de quistes. En parte los pacientes también muestran signos de inflamación que afectan además al revestimiento sinovial de la articulación. En etapas tardías de la enfermedad, se observa una destrucción total

de la articulación.

Todavía no hay una comprensión completa de la fisiopatología de los trastornos del cartílago tales como la OA, y hasta ahora no hay disponibles tratamientos de modificación de estructura o modificación de la enfermedad (véase K. Wang et al.,
5 *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, 24, 1539-1556; T. Aigner et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006, 58, 128-149). Actualmente la OA se trata con fármacos que se dirigen al dolor e inflamación sistémica o localmente. Se usan diferentes fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como glucocorticoides que se administran localmente mediante inyección intraarticular. Ambas estrategias
10 terapéuticas producen alivio del dolor, pero no detienen o invierten el avance de la destrucción del cartílago. Encima de dichas intervenciones con fármacos, se aplica tratamiento físico y/o inyecciones intraarticulares locales de ácido hialurónico. Finalmente, un reemplazo parcial o total de una articulación afectada, tal como una articulación de la rodilla o cadera, es la única elección que queda para aliviar a los
15 pacientes del importante dolor articular y restablecer la movilidad y función articular.

Recientemente se ha obtenido evidencia de que, en particular en las etapas tempranas de la OA, el cartílago todavía tiene cierto potencial para la regeneración y autocuración, y se ha propuesto inducir la condrogénesis, es decir, el proceso por el cual se genera cartílago, o estimular el crecimiento de cartílago, con el fin de
20 invertir, o compensar la destrucción de cartílago en la OA. Este concepto ha sido confirmado por datos recientes de ensayos clínicos con FGF18 humano recombinante (factor de crecimiento de fibroblastos 18, esprifermina, AS902330), que muestra efectos protectores del cartílago en la OA de rodilla en seres humanos (L. S. Lohmander et al., *Arthritis Rheumatol.* 2014, 66, 1820-1831; S. Onuora,
25 *Nature Rev. Rheumatol.* 2014, 10, 322; WO 2008/023063). Se supone que FGF18 estimula los osteoblastos y, por la activación de los condrocitos, la formación de cartílago y por lo tanto apoya la curación, y no simplemente alivia los síntomas.

El cartílago articular funciona como una superficie resistente al desgaste, de baja fricción, que cubre los extremos de los huesos y soporta la transferencia de carga y
30 movimiento de las articulaciones diartrodiales. Estas propiedades y funciones del cartílago se deben a la composición del cartílago articular. El tejido del cartílago, que es un tipo de tejido conjuntivo y aparte de las articulaciones también está presente en los discos intervertebrales, por ejemplo, está formado por y contiene un tipo de célula especializada, los condrocitos, que producen y mantienen una matriz

extracelular extensiva compuesta principalmente de colágeno, principalmente de colágeno de tipo II y cantidades menores de otros tipos de colágeno, de proteoglucanos, principalmente agrecano, y de ácido hialurónico. La red de colágeno fibrilar y el agrecano con alta carga negativa confieren resistencia a la tracción y rigidez frente a la compresión al tejido (D. Heinegard et al., *Nature Rev. Rheumatol.* 2011, 7, 50-56). Los condrocitos, que pueden dar cuenta de solo 2% del volumen del tejido en el cartílago articular normal, mantiene la homeostasia del tejido por regulación del anabolismo y catabolismo de la matriz extracelular. Esta continua reconstrucción del cartílago en un equilibrio de formación y degradación de la matriz, que está presente en condiciones normales, está alterado en enfermedades tales como la OA, en la que predominan los procesos catabólicos.

Aparte de la modulación inducida bioquímicamente de la actividad biosintética de los condrocitos, se han identificado varios factores solubles, tales como los factores de crecimiento/diferenciación y citoquinas, que modulan la actividad anabólica y catabólica de los condrocitos. Las citoquinas anabólicas que se considera que participan en los procesos de reparación del cartílago son IGF-1 (factor de crecimiento similar a insulina 1), miembros de la superfamilia de TGF- β (factor de crecimiento transformante β) (por ejemplo, TGF- β 1, GDF5 (factor de crecimiento/diferenciación 5), BMP2 (proteína morfogenética ósea 2), BMP4, BMP7) y FGF (factores de crecimiento de fibroblastos). El bFGF (factor de crecimiento de fibroblastos básico) es el mitógeno para condrocitos más potente, y otros miembros de la familia de FGF, por ejemplo, FGF18, pueden interaccionar con IGF-1 y TGF- β para promover y mantener las actividades de condrocitos específicas dependiendo de la fase de la célula condrocito o el estado de diferenciación (M. B. Goldring, *Arthritis Rheum.* 2000, 43, 1916-1926). Además de una función anabólica o de promoción de la síntesis, los factores de crecimiento y citoquinas pueden ejercer una función anticatabólica. La BMP7, también conocida como OP-1 (proteína osteogénica 1), por ejemplo, se ha mostrado que contrarresta dosis bajas de IL-1 β (interleuquina 1 β) por inhibición de la expresión de metaloproteinasas MMP3 (metaloproteinasa de la matriz 3; también conocida como estromelisina 1) y MMP13 (también conocida como colagenasa 3).

Entre las citoquinas catabólicas, la IL-1 α y IL-1 β proinflamatorias así como el TNF- α (factor de necrosis tumoral α) se consideran factores clave que conducen a la degradación de la matriz extracelular por inducción de la expresión de proteinasas,

- tales como MMP3, MMP13, ADAMTS-4 ("A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs"-4) y ADAMTS-5, que funciona como agrecanasa escindiendo el agrecano, y por represión de la síntesis de los componentes de síntesis de la matriz extracelular colágeno II y agrecano. Otras citoquinas
- 5 catabólicas conocidas son la IL-18, LIF (factor inhibidor de leucemia) y OSM (Oncostatina M). En la osteoartritis temprana, los condrocitos intentan reparar un equilibrio alterado de formación y degradación de la matriz mediante un proceso de reparación endógeno, pero durante el avance de los OA los condrocitos no logran mantener la homeostasia del tejido, y el equilibrio entre la actividad anabólica y
- 10 catabólica se pierde y prevalece la actividad catabólica (X. Houard et al., *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013, 15, Article 375). La influencia en las actividades anabólicas y/o catabólicas en favor de un aumento de la formación de cartílago mediante agentes activos adecuados, de forma similar a la observada con el FGF18 en el estudio citado antes, ofrece una oportunidad para tratar la OA.
- 15 Además, evidencias recientes sugieren la existencia de células progenitoras dentro del cartílago que pueden contribuir a una respuesta de reparación (S. Koelling et al., *Cell Stem Cell* 2009, 4, 324-335). Por lo tanto, la potenciación de la condrogénesis por influencia en las células progenitoras de los condrocitos o citoblastos mesenquémicos surge como otro concepto terapéutico para tratar la osteoartritis.
- 20 Además, la condrogénesis en el contexto de la terapia celular es importante para la reparación del cartílago. En particular, en dichos planteamientos, tienen una función los procesos de diferenciación celular y la expresión de genes y la influencia en los mismos mediante agentes adecuados. La familia SOX (caja SRY (región Y determinante del sexo) o caja HMG relacionada con SRY (grupo de alta movilidad))
- 25 de factores de transcripción es la principal inductora de la diferenciación condrogénica, en particular, SOX-9 que induce condensación mesenquimal y diferenciación de las células precursoras del cartílago, seguido de SOX-5 y SOX-6, que regulan la síntesis de genes de la matriz del cartílago (B. de Crombrughe et al., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001, 13, 721-727). Sin embargo, como se ha indicado
- 30 antes, hasta ahora no han estado disponibles terapias modificadoras de la estructura para el tratamiento de enfermedades como la OA, y siguen siendo necesarios conceptos o agentes activos que puedan estimular la condrogénesis y conduzcan a la regeneración del cartílago.

En el documento WO 2010/038153 se ha descrito que una serie de compuestos de

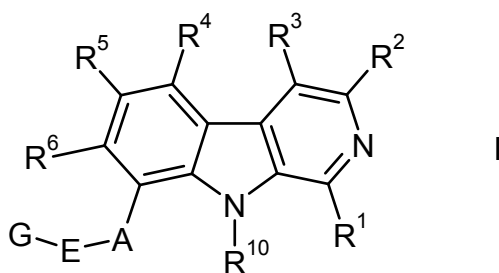
diferentes estructuras, principalmente productos naturales tales como derivados de flavonoides son activadores del factor de transcripción SOX y estimulan la condrogénesis. En E. S. Hara et al., *Biochimie* 2013, 95, 374-381, y en el documento JP 2012-171947 recientemente se ha descrito que el 7-alcoxi-sustituido-
5 pirido[3,4-b]indol harmina (1-metil-7-metoxi-9H-pirido[3,4-b]indol o 1-metil-7-metoxi-9H- β -carbolina) tiene un efecto condrogénico. Pero como señalan los autores, en vista de su perfil de propiedades, la propia harmina no parece que sea un fármaco adecuado para el tratamiento de enfermedades de las articulaciones degenerativas, y algunos compuestos estructuralmente relacionados no presentan una actividad
10 análoga.

Sorprendentemente se ha encontrado que los 9H-pirido[3,4-b]indoles sustituidos con 8-arilo y sustituidos con 8-heteroarilo de fórmula I son potentes estimulantes de la condrogénesis y la formación de cartílago, y presentan otras propiedades adecuadas y se pueden diseñar para que presenten un perfil de propiedades
15 adecuado para el uso pretendido, por ejemplo con respecto a su solubilidad, que se puede desear que sea mayor o menor, en este último caso permitiendo un mayor tiempo de permanencia en la articulación después de administración intraarticular. Los compuestos de fórmula I inducen la síntesis de componentes principales de la matriz del cartílago articular, tales como el colágeno de tipo II y el agregano, en los
20 condrocitos. Además, conducen a una fuerte inducción de SOX-5, SOX-6 y SOX-9. Los compuestos de fórmula I son, por lo tanto, útiles como agentes activos para la regeneración del cartílago y para tratar enfermedades de las articulaciones tales como la OA, por ejemplo.

Se han descrito varios 9H-pirido[3,4-b]indoles más, que se designan también 9H- β -carbolinas, 9H-beta-carbolinas o 9H-betacarbolinas. Por ejemplo, en el documento
25 US 4631149 se describen algunos 9H-pirido[3,4-b]indoles que tienen actividad antivírica, antibacteriana y antitumoral. En el documento US 5604236 se describen 9H-pirido[3,4-b]indoles que contienen un grupo ácido e inhiben la tromboxano sintetasa, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. En
30 los documentos WO 01/68648 y WO 03/039545 se describen 9H-pirido[3,4-b]indoles que inhiben la actividad de la I κ B quinasa, y son útiles para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. En el documento WO 2008/132454 se describen 9H-pirido[3,4-b]indoles que son ligandos para el receptor de GABA $_A$ y están radiomarcados, y son útiles como agentes de diagnóstico en trastornos del SNC. En

C. Domonkos et al., *RSC Advances* 2015, 5, 53809-53818, se describen algunos 9H-pirido[3,4-b]indoles que llevan un sustituyente alcoxi o sustituyente alcoxi sustituido en la posición 7 del sistema de anillos, que tienen actividad antineoplásica. En el documento WO 2015/083750 se describen algunos derivados de benzotiazol y algunos derivados de 9H-pirido[3,4-b]indol que llevan un sustituyente alcoxi u otro sustituyente unido por un átomo de oxígeno en la posición 7 del sistema de anillos, que activan la neuropoyesis por inhibición de las quinasas reguladas por fosforilación en tirosina con doble especificidad (DYRK). Los 9H-pirido[3,4-b]indoles que llevan en la posición 8 del sistema de anillos un grupo aromático carbocíclico o heterocíclico directamente unido, unido por un átomo de carbono del anillo, y que no llevan un grupo aromático directamente unido en otra posición del sistema de anillo y no llevan un sustituyente alcoxi u otro sustituyente unido por un átomo de oxígeno en la posición 7 del sistema de anillos, todavía no se han descrito, excepto el compuesto 8-fenil-9H-pirido[3,4-b]indol, que se ha preparado en estudios sobre funcionalizaciones del enlace C-H catalizadas por metal de transición, y se describe en N. Wu et al., *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 3408-3418.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención son compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



en donde

A se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R²⁰), O y S y está unido por un átomo de carbono del anillo, en donde el fenilo y el grupo heterocíclico no están sustituidos o están sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R²¹ iguales o diferentes;

- E es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 5 miembros en la cadena de los cuales 0, 1 o 2 miembros de la cadena son miembros de la cadena heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_m$, y los otros miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{27})$ iguales o diferentes;
- 5 G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), ciano y R^{30} ;
- R^1 , R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);
- 10 R^2 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil- $(C_1-C_4)-O-C(O)-$;
- R^5 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil- $(C_1-C_4)-O-$, ciano, $R^7-O-C(O)-$ y $R^8-N(R^9)-C(O)-$;
- R^7 , R^8 , R^9 , R^{20} , R^{22} , R^{25} , R^{31} , R^{33} , R^{34} y R^{40} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);
- 15 R^{10} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7), en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), Het, ciano y alquil- $(C_1-C_4)-O-$, en donde
- 20 todos los grupos cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);
- R^{21} se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil- $(C_1-C_4)-O-$ y ciano, y dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes
- 25 en el grupo A, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{22})$, O y $S(O)_m$ y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes
- 30 seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);
- R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxilo, y en uno o dos grupos $C(R^{26})(R^{27})$ los

grupos R^{26} y R^{27} unidos al mismo átomo de carbono juntos pueden ser oxo;

R^{30} es un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, que está saturado o insaturado, y comprende 0, 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{31})$, O y $S(O)_m$,
5 y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^{32} se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo, alquil- $(C_1-C_4)-O-$, ciano, $R^{33}-N(R^{34})-$ y Het;

Het es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros,
10 que comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{40})$, O y $S(O)_m$, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

15 m se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser iguales o diferentes;

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

20 con la condición de que el compuesto de fórmula I no es 8-fenil-9H-pirido[3,4-b]indol.

Si elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, como grupos alquilo, sustituyentes R^{21} o los números m, por ejemplo, se encuentran varias veces en los compuestos de fórmula I, son todos independientes unos de
25 otros y en cada caso pueden tener cualquiera de los significados indicados, y en cada caso pueden ser iguales o diferentes de cualquier otro de dichos elementos. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos alquilo, es decir, restos hidrocarbonados saturados, pueden ser lineales,
30 es decir, de cadena lineal, o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquilo, grupo alcoxi), o un grupo alquilo sustituido con alquilo. Dependiendo de

- las respectivas definiciones, el número de átomos de carbono en el grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o 1, 2, 3 o 4, o cualquier subgrupo de estos números, tal como 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1. Los ejemplos de alquilo son metilo (alquilo C₁), etilo (alquilo C₂), propilo (alquilo C₃) que incluye n-propilo e isopropilo, butilo (alquilo C₄) que incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo (alquilo C₅) que incluye n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, y hexilo (alquilo C₆) que incluye n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo. Los ejemplos de grupos alquil-O- son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi. Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, con la condición de que el respectivo compuesto sea suficientemente estable y sea adecuado como un compuesto activo farmacéutico. El prerrequisito de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean adecuados como compuesto activo farmacéutico, se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula I.
- Independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en un grupo alquilo, y salvo que se especifique otra cosa, los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 sustituyentes flúor, o con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes flúor, o con 1, 2 o 3 sustituyentes flúor, o con cualquier otro número de sustituyentes flúor, que pueden estar situados en cualquier posición del grupo alquilo. Es decir, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, un grupo alquilo puede no estar sustituido con sustituyentes flúor, es decir, no llevar sustituyentes flúor, o estar sustituido con sustituyentes flúor, en donde todos los grupos alquilo en los compuestos de fórmula I son independientes unos de otros con respecto a la sustitución opcional con sustituyentes flúor. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor uno o más grupos metilo pueden llevar tres sustituyentes flúor y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (-CH₂-) pueden llevar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo con flúor, se aplican también si el grupo lleva a demás otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo, de un grupo alquil-O-. Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son trifluorometilo (CF₃), fluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y

heptafluoroisopropilo. Los ejemplos de grupos alquil-O- sustituidos con flúor son trifluorometoxi ($\text{CF}_3\text{-O-}$), 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Con respecto a todos los grupos o sustituyentes en los compuestos de fórmula I que pueden ser un grupo alquilo que en general puede contener uno o más sustituyentes flúor, el grupo CF_3 , o un grupo respectivo tal como $\text{CF}_3\text{-O-}$, y otros grupos sustituidos con flúor específicos, pueden estar incluidos en la definición del grupo o sustituyente como ejemplo de grupos o sustituyentes que contiene alquilo sustituido con flúor.

Las explicaciones anteriores con respecto a los grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a los grupos alquilo que en la definición de un grupo en los compuestos de fórmula I están unidos a dos grupos adyacentes, o unidos a dos grupos, y se pueden considerar como grupos alquilo divalentes (grupos alcanodiilo, grupos alquilenos), como en el caso de la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido o en el caso de la cadena E, si E no contiene un miembro de la cadena heteroátomo. Por lo tanto, dichos grupos también pueden ser lineales o ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones y puede empezar del mismo átomo de carbono o átomos de carbono diferentes y pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con sustituyentes flúor independientemente de cualesquiera otros sustituyentes. Los ejemplos de dichos grupos alquilo divalentes son $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$. Los ejemplos de grupos alquilo divalentes sustituidos con flúor, que pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes flúor, por ejemplo, son -CHF- , $\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF(CH}_3\text{)-}$, $\text{-C(CF}_3\text{)}_2\text{-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{-CF}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$.

Las explicaciones anteriores con respecto a los grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a restos hidrocarbonados insaturados, es decir, grupos alqueniilo, que en una realización de la invención contienen un doble enlace, y grupos alquiniilo, que en una realización de la invención contienen un triple enlace. Así pues, por ejemplo, los grupos alqueniilo y grupos alquiniilo pueden ser igualmente lineales o ramificados. Los dobles enlaces y triples enlaces pueden estar presentes en cualesquiera posiciones. El número de átomos de carbono en un grupo alqueniilo y en un grupo alquiniilo puede ser 2, 3, 4, 5 o 6, o cualquier subgrupo de estos números, tal como 2, 3, 4 o 5, o 3, 4 o 5, o 2, 3 o 4, por ejemplo. Los ejemplos de

grupos alqueno son etenilo (vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo), but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo. Los ejemplos de grupos alquino son etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo (propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, 4-metilpent-2-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo. En una realización de la invención, los grupos alqueno y los grupos alquino contienen al menos tres átomos de carbono y están unidos al resto de la molécula por un átomo de carbono que no es parte de un doble enlace o triple enlace.

El número de átomos de carbono en el anillo en un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) puede ser 3, 4, 5, 6 o 7, o cualquier subgrupo de estos números, tal como 3, 4, 5 o 6, o 5, 6 o 7, o 3, 4 o 5, o 3 o 4, por ejemplo. Los ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los grupos cicloalquilo puede estar sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4), por ejemplo, con 1, 2, 3 o 4, o 1, 3 o 3, o 1 o 2, sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, por ejemplo, con grupos metilo que pueden estar situados en cualquier posición. Es decir, los grupos cicloalquilo pueden no estar sustituidos con sustituyentes alquilo (C_1-C_4), es decir no llevar sustituyentes alquilo (C_1-C_4), o estar sustituidos con sustituyentes alquilo (C_1-C_4). Son ejemplos de dichos grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, el 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo.

Independientemente de los sustituyentes alquilo (C_1-C_4), los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 sustituyentes flúor, o 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes flúor, o 1, 2 o 3 sustituyentes flúor, o 1 o 2 sustituyentes flúor, que pueden estar situados en cualquier posición y también pueden estar presentes en un sustituyente alquilo (C_1-C_4). Es decir, los grupos cicloalquilo pueden no estar sustituidos con sustituyentes flúor, es decir, no llevar sustituyentes flúor, o estar sustituidos con sustituyentes flúor. Los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente por sustituyentes flúor y alquilo.

Los ejemplos de grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo (C_3-C_7), de uno

cualquiera o más de los cuales se selecciona un grupo alquilo sustituido con cicloalquilo (C_3-C_7) que representa R^{10} en una realización de la invención, son ciclopropilmetilo-, ciclobutilmetilo-, ciclopentilmetilo-, ciclohexilmetilo-, cicloheptilmetilo-, 1-ciclopropiletilo-, 2-ciclopropiletilo-, 1-ciclobutiletilo-, 2-ciclobutiletilo-, 1-ciclopentiletilo-, 2-ciclopentiletilo-, 1-ciclohexiletilo-, 2-ciclohexiletilo-, 1-cicloheptiletilo-, 2-cicloheptiletilo-, 3-ciclopropilpropilo-, 3-ciclobutilpropilo-, 3-ciclopentilpropilo-, 3-ciclohexilpropilo-, 3-cicloheptilpropilo-. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con cicloalquilo (C_3-C_7) es un grupo cicloalquil- (C_3-C_7) -alquilo- (C_1-C_4) -, en otra realización un grupo cicloalquil- (C_3-C_7) -alquilo- (C_1-C_2) -, en otra realización un grupo cicloalquil- (C_3-C_7) -CH₂-. En el grupo ciclopropilmetilo-, e igualmente en todos los demás grupos que contienen uno o dos guiones terminales como el grupo alquil-O-, por ejemplo, los guiones terminales indican los enlaces libres a través de los cuales el grupo está unido a los restos adyacentes en la molécula, y por lo tanto indican por qué átomos o subgrupos está unido un grupo compuesto de varios átomos o subgrupos.

En grupos fenilo sustituidos, que pueden representar el grupo A y el grupo R^{30} , los sustituyentes pueden estar situados en cualesquiera posiciones. En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en las posiciones 2 y 3, en las posiciones 2 y 4, en las posiciones 2 y 5, en las posiciones 2 y 6, en las posiciones 3 y 4, o en las posiciones 3 y 5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en las posiciones 2, 3 y 4, en las posiciones 2, 3 y 5, en las posiciones 2, 3 y 6, en las posiciones 2, 4 y 5, en las posiciones 2, 4 y 6, o en las posiciones 3, 4 y 5. Si un grupo fenilo lleva cuatro sustituyentes, algunos de los cuales pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden estar situados en las posiciones 2, 3, 4 y 5, en las posiciones 2, 3, 4 y 6, o en las posiciones 2, 3, 5 y 6. Si un grupo fenilo polisustituido, y en general cualquier otro grupo polisustituido, lleva diferentes sustituyentes, cada sustituyente puede estar situado en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos los isómeros de posición. El número de sustituyentes en un grupo fenilo sustituido puede ser 1, 2, 3, 4 o 5. En una realización de la invención, el número de sustituyentes en un grupo fenilo sustituido, e igualmente el número de sustituyentes en cualquier otro grupo sustituido que puede llevar uno o más sustituyentes, tal como un grupo heterocíclico que representa el grupo A, el grupo R^{30} o el grupo Het, es 1, 2, 3 o 4,

en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, en donde el número de sustituyentes cada vez que aparece dicho grupo sustituido es independiente del número de sustituyentes cuando aparecen otras veces.

En grupos heterocíclicos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula I, incluyendo el grupo Het, los grupos heterocíclicos aromáticos que representan el grupo A, grupos heterocíclicos que representan el grupo R³⁰ y anillos heterocíclicos formados por dos grupos R²¹ junto con los átomos de carbono que los llevan, los miembros del anillo heteroatómicos pueden estar presentes en cualquier combinación y estar situados en cualesquiera posiciones adecuadas del anillo, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de fórmula I sean adecuados y suficientemente estables como un compuesto activo farmacéutico. En otra realización de la invención, dos miembros del anillo heteroatómicos seleccionados de la serie que consiste en átomos de oxígeno y átomos de azufre o grupos S(O)_m no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I. En otra realización de la invención, dos miembros del anillo heteroatómicos seleccionados de la serie que consiste en átomos de oxígeno, átomos de azufre o grupos S(O)_m, y átomos de nitrógeno que llevan un grupo exocíclico tal como un átomo de hidrógeno o un sustituyente tal como un grupo alquilo, no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo en ningún anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I. La elección de los miembros del anillo heteroatómicos en un anillo heterocíclico aromático está limitada por el prerrequisito de que el anillo es aromático, es decir, comprende un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados en el caso de un monociclo aromático, o 10 electrones pi deslocalizados en el caso de un biciclo aromático. Los heterociclos aromáticos monocíclicos son anillos de 5 miembros o 6 miembros, y en el caso de un anillo de 5 miembros, comprenden un heteroátomo en el anillo seleccionado de la serie que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde este nitrógeno del anillo lleva un grupo exocíclico como un átomo de hidrógeno o un sustituyente como un grupo alquilo, y opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno en el anillo adicionales que no llevan un grupo exocíclico, y en el caso de un anillo de 6 miembros, comprenden uno o más átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo, pero no átomos de oxígeno y átomos de azufre como heteroátomos el anillo. Los grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I pueden estar unidos por cualquier átomo de carbono del anillo y átomo de nitrógeno del anillo adecuado, salvo que se especifique de otra forma. En grupos

heterocíclicos sustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición.

El número de heteroátomos en el anillo que pueden estar presentes en un grupo heterocíclico en los compuestos de fórmula I, el número de miembros en el anillo que pueden estar presentes, y el grado de saturación, o hidrogenación, es decir, si el grupo heterocíclico está saturado y no contiene un doble enlace dentro del anillo, o si está parcialmente insaturado pero no es aromático, o si es aromático y por lo tanto contiene dos dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros, tres dobles enlaces dentro del anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, y cuatro o cinco dobles enlaces en el caso de un heterociclo aromático bicíclico que comprende un anillo de 6 miembros y un anillo de 5 miembros, o dos anillos de 6 miembros, por ejemplo, se especifica en las definiciones de los grupos individuales en los compuestos de fórmula I. Los ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos, de los cuales se pueden derivar los grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I que incluyen, por ejemplo, el grupo Het, grupos heterocíclicos aromáticos que representan el grupo A, grupos heterocíclicos que representan el grupo R³⁰ y anillo heterocíclicos formados por dos grupo R²¹ junto con los átomos de carbono que los llevan, y de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I en una realización de la invención, con la condición de que el sistema de anillos esté comprendido por la definición del grupo respectivo, son oxetano, tietano, azetidina, furano, tetrahydrofurano, tiofeno, tetrahydrotiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, [1,3]dioxol, [1,3]dioxolano, isoxazol ([1,2]oxazol), isoxazolina, isoxazolidina, oxazol ([1,3]oxazol), oxazolina, oxazolidina, isotiazol ([1,2]tiazol), isotiazolina, isotiazolidina, tiazol ([1,3]tiazol), tiazolina, tiazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,5]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, pirano, tetrahydropirano, tiopirano, tetrahydrotiopirano, 2,3-dihidro[1,4]dioxina, [1,4]dioxano, piridina, 1,2,5,6-tetrahydropiridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, piridazina, pirimidina, pirazina, [1,2,4]triazina, oxepano, tiepano, azepano, [1,3]diazepano, [1,4]diazepano, [1,4]oxazepano, [1,4]tiazepano, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno (benzo[b]tiofeno), 1H-indol, 2,3-dihidro-1H-indol, 2H-isoindol, benzo[1,3]dioxol, benzoxazol, benzotiazol, 1H-bencimidazol, cromano, isocromano, tiocromano, benzo[1,4]dioxano, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (3,4-dihidro-

2H-[1,5]benzodioxepina), 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina, quinolina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, isoquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina y [1,8]naftiridina, los cuales pueden estar todos no sustituidos o estar sustituidos en cualquier posición adecuada como se especifica en la definición del grupo respectivo en los compuestos de fórmula I, en donde el grado dado de insaturación es solo a modo de ejemplo, y en los grupos individuales también pueden estar presentes sistemas de anillos con grados de saturación o insaturación mayor o menor en línea con la definición del grupo. Los átomos de azufre del anillo, en particular, en heterociclos saturados y parcialmente insaturados, en general pueden llevar uno o dos grupos oxo, es decir, átomos de oxígeno con doble enlace ((O), =O), y en dichos heterociclos estar presente un grupo S(O)_m como miembro del anillo heteroatómico, en el que el número m puede ser 0 (cero) y por lo tanto puede estar presente un átomo de azufre (-S-) en el anillo, o m puede ser 1 y por lo tanto estar presente el grupo -S(O)- (-S(=O)-) en el anillo, o m puede ser 2 y por lo tanto estar presente el grupo -S(O)₂- (-S(=O)₂-) en el anillo.

Como se ha mencionado, salvo que se especifique otra cosa, los grupos heterocíclicos pueden estar unidos por cualquier átomo de carbono del anillo y átomo de nitrógeno del anillo adecuados, por ejemplo, en el caso de grupos heterocíclicos que representan R³⁰. En una realización de la invención, cualquiera de los grupos heterocíclicos que se encuentran en los compuestos de fórmula I en cualquiera de los casos en que se encuentran, independientemente de los otros casos en que se encuentran e independientemente de cualquier otro grupo heterocíclico, está unido por un átomo de carbono del anillo, y en otra realización por un átomo de nitrógeno del anillo, si se aplica. Por lo tanto, por ejemplo, entre otros, un anillo de oxetano y un anillo de tietano pueden estar unidos por las posiciones 2 y 3, un anillo de azetidina por las posiciones 1, 2 y 3, un anillo de furano, un anillo de tetrahydrofurano, un anillo de tiofeno y un anillo de tetrahidrotiofeno por las posiciones 2 y 3, un anillo de pirrol y un anillo de pirrolidina por las posiciones 1, 2 y 3, un anillo de isoxazol y un anillo de isotiazol por las posiciones 3, 4 y 5, un anillo de pirazol por las posiciones 1, 3, 4 y 5, un anillo de oxazol y un anillo de tiazol por las posiciones 2, 4 y 5, un anillo de imidazol y un anillo de imidazolidina por las posiciones 1, 2, 4 y 5, un anillo de [1,2,3]triazol por las posiciones 1, 4 y 5, un anillo de [1,2,4]triazol por las posiciones 1, 3 y 5, un anillo de tetrahidropirano y un anillo de tetrahidrotiopirano por las posiciones 2, 3 y 4, un

anillo de [1,4]dioxano por la posición 2, un anillo de piridina por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de piperidina por las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de morfolina y un anillo de tiomorfolina por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de piperazina por las posiciones 1 y 2, un anillo de pirimidina por las posiciones 2, 4 y 5, un anillo de pirazina por la posición 2, un anillo de azepano por las posiciones 1, 2, 3 y 4, un anillo de benzofurano y un anillo de benzotiofeno por las posiciones 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo de 1H-indol y un anillo de 2,3-dihidro-1H-indol por las posiciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzo[1,3]dioxol por las posiciones 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzoxazol y un anillo de benzotiazol por las posiciones 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo de 1H-bencimidazol por las posiciones 1, 2, 4, 5, 6 y 7, un anillo de benzo[1,4]dioxano por las posiciones 5, 6, 7 y 8, un anillo de quinolina por las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina por las posiciones 2, 3 y 4, un anillo de isoquinolina por las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina por las posiciones 1, 3 y 4, por ejemplo, en donde los restos resultantes de los grupos heterocíclicos pueden estar todos no sustituidos o estar sustituidos en cualquier posición adecuada como se especifica en la definición del grupo respectivo en los compuestos de fórmula I.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, el halógeno cada vez que aparece, independientemente de cualquier otro caso en que se encuentre, es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización cloro, en donde todos los casos en que se encuentra el halógeno son independientes entre sí.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereoisómeros, incluidos los isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluidos los isómeros cis/trans, en todas las proporciones. Un objeto de la presente invención es, por lo tanto, un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de fórmula I pueden tener todos, independientemente entre sí, la configuración S o configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto el antípoda levorrotatorio como el dextrorrotatorio, en forma enantioméricamente pura y forma

esencialmente enantioméricamente pura, y en forma de su racemato, es decir, una mezcla de los dos enantiómeros en una relación molar de 1:1, y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. La invención se refiere igualmente a diastereoisómeros en la forma de diastereoisómeros pura y esencialmente pura y en forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las proporciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de fórmula I en forma pura y en forma esencialmente pura y en forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las proporciones. La isomería cis/trans se puede encontrar en grupos alqueno y anillos sustituidos. La preparación de estereoisómeros individuales, si se desea, se puede llevar a cabo por resolución de una mezcla de acuerdo con métodos habituales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización, o mediante el uso de compuestos de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o por reacciones estereoselectivas. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un compuesto intermedio en el transcurso de la síntesis. Por ejemplo, en el caso de un compuesto de fórmula I que contiene un centro asimétrico, los enantiómeros individuales se pueden preparar preparando el racemato del compuesto de fórmula I y resolviéndolo en los enantiómeros por cromatografía líquida de alta presión en una fase quiral de acuerdo con procedimientos convencionales, o resolviendo el racemato de cualquier compuesto intermedio en el transcurso de su síntesis por dicha cromatografía o cristalización de una sal del mismo con una amina o ácido ópticamente activo y convirtiendo los enantiómeros del compuesto intermedio en la formas enantioméricas del compuesto de fórmula I final, o llevando a cabo una reacción enantioselectiva en el transcurso de la síntesis. La invención también comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I, así como todas las formas que contienen un patrón isotópico específico, por ejemplo, compuestos deuterados en los que uno o más átomos de hidrógeno están presentes en forma del isótopo de deuterio.

Aparte de los compuestos de fórmula I libres, es decir, los propios compuestos de fórmula I en los que ningún grupo ácido y básico está presente en forma de una sal y que se pueden denominar también compuestos "exentos de sal", la presente invención comprende también sales de los compuestos de fórmula I, en particular sus sales fisiológicamente aceptables, o sales toxicológicamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden formar en uno o más grupos ácidos,

por ejemplo, en grupos ácido carboxílico, o grupos básicos, por ejemplo grupo amino o restos heterocíclicos básicos, en los compuestos de fórmula I. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I se pueden desprotonar en un grupo ácido mediante una base inorgánica u orgánica y usar, por ejemplo, en forma de las sales de metales alcalinos. Los compuestos de fórmula I que comprenden al menos un grupo básico se pueden preparar y usar en forma de sus sales de adición de ácido, por ejemplo, en forma de sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico y por lo tanto estar presentes en forma de los hidroclouros, por ejemplo. Las sales en general se pueden preparar a partir de compuestos ácidos y básicos de fórmula I por reacción con un ácido o base en un disolvente o diluyente de acuerdo con procedimientos habituales. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye sales internas (betaínas e iones híbridos) además de las formas de sal mencionadas. La presente invención también comprende sales de los compuestos de fórmula I que, debido a la baja tolerabilidad fisiológica, no son adecuados directamente para usar como producto farmacéutico, pero son adecuados como compuestos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo, mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico.

En una realización de la invención, un grupo heterocíclico aromático que representa el grupo divalente A es un grupo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 miembros a 10 miembros, en otra realización un grupo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros o un grupo bicíclico de 9 miembros o 10 miembros. En una realización, un grupo heterocíclico aromático que representa el grupo A es un grupo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización es un grupo monocíclico de 5 miembros, en otra realización es un grupo monocíclico de 6 miembros, en otra realización es un grupo bicíclico de 9 miembros o 10 miembros, en otra realización es un grupo bicíclico de 9 miembros, y en otra realización es un grupo bicíclico de 10 miembros. En una realización, el número de miembros del anillo heteroatómicos en un heterociclo que representa A es 1, en otra realización es 2. En una realización los miembros del anillo heteroatómicos en un heterociclo que representa A se seleccionan de la serie que consiste en N, N(R²⁰) y S, en otra realización de la serie que consiste en N, N(R²⁰) y O, en otra realización de la serie que consiste en N y N(R²⁰), en otra realización de la serie que consiste en N y S, en otra realización de la serie que consiste en N y O, en otra

realización son N, y en otra realización son S. En el caso del grupo A, el miembro del anillo heteroatómico N, indica un átomo de nitrógeno del anillo que está unido a átomos del anillo adyacentes en A mediante un enlace sencillo y un doble enlace y por el cual el anillo A no puede estar unido a otro resto en la molécula, así como

5 también un átomo de nitrógeno en el anillo que está unido a los átomos del anillo adyacentes en A por dos enlaces sencillos y que tiene una valencia libre por la que el anillo A puede estar unido al resto G-E. Los ejemplos de heterociclos, a partir de los cuales se puede derivar un grupo heterocíclico aromático que representa A y a partir de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona un grupo heterocíclico

10 aromático que representa A en una realización de la invención, son furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, pirazol, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, benzofurano, benzotiofeno, 1H-indol, benzoxazol, benzotiazol, 1H-bencimidazol, 1H-indazol, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, los cuales pueden estar

15 todos no sustituidos o estar sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^{21} . En otra realización, un grupo heterocíclico aromático que representa A deriva de un grupo heterocíclico aromático seleccionados de la serie que consiste en tiofeno, tiazol, pirazol, imidazol, piridina y pirimidina, en otra realización de la serie que consiste en tiofeno, tiazol,

20 pirazol y piridina, en otra realización de la serie que consiste en tiofeno, tiazol y piridina, en otra realización de la serie que consiste en tiofeno, tiazol y pirazol, en otra realización de la serie que consiste en tiofeno y piridina, en otra realización de la serie que consiste en tiazol y piridina, en otra realización de la serie que consiste en pirazol y piridina, en otra de la serie que consiste en tiazol y pirazol, en otra

25 realización un grupo heterocíclico aromático que representa A deriva de tiofeno, en otra realización de tiazol, en otra realización de pirazol, en otra realización de piridina, en otra realización de pirimidina, los cuales pueden estar todos no sustituidos o estar sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^{21} . En una realización A es un grupo

30 heterocíclico aromático, que no está sustituido o está sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^{21} , en otra realización A es fenilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^{21} . También, un grupo A que está no sustituido, es decir, no lleva ningún sustituyente R^{21} , por supuesto, lleva el grupo G-E-

35 representado en la fórmula I, en la que G y E pueden tener todos sus significados.

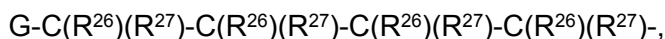
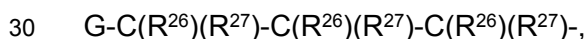
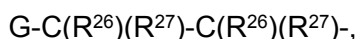
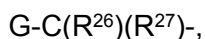
Como se especifica en la definición general del grupo A, el grupo divalente A está unido al anillo de 9H-pirido[3,4-b]indol representado en la fórmula I por un átomo de carbono del anillo. El grupo E, y el grupo G en el caso en que el grupo E es un enlace directo, pueden estar unidos a un átomo de carbono del anillo en el grupo A o a un átomo de nitrógeno del anillo, es decir, a un miembro del anillo heteroatómico N, en el grupo A.

Si el grupo divalente E es un enlace directo, el grupo G está unido al grupo A por un enlace sencillo. Si el grupo E es una cadena, consiste en 1, 2, 3, 4 o 5 miembros en la cadena que se definen como se especifica en la definición de E, a cuyos miembros terminales de la cadena, o a cuyo único miembro de la cadena en el caso de que la cadena consista solo en 1 miembro en la cadena, están unidos los grupos G y A. En una realización de la invención, el grupo divalente E es un enlace directo. En otra realización, el grupo divalente E es una cadena que consiste en 1, 2, 3, 4 o 5 miembros en la cadena que se definen como se especifica en la definición de E.

En una realización, el número de miembros de la cadena en una cadena E es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 2, 3, 4 o 5, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 2, 3 o 4, en otra realización 2 o 3, en otra realización 1, en otra realización 2, en otra realización 3, en otra realización 4. En una realización, 0 (cero) o 1 miembro en la cadena E son miembros de la cadena heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_m$, en otra realización 1 o 2 miembros de la cadena son dichos miembros de la cadena heteroátomos, en otra realización 0 miembros de la cadena son dichos miembros de la cadena heteroátomos, en otra realización 1 miembro de la cadena es dicho miembro de la cadena heteroátomo y en otra realización 2 miembros de la cadena son dichos miembros de la cadena heteroátomos. Si están presentes 2 miembros de la cadena heteroátomos en una cadena E, en una realización no están presentes en posiciones adyacentes de la cadena, es decir, en esta realización están separados por al menos 1 miembro de la cadena $C(R^{26})(R^{27})$, en otra realización, no están presentes en posiciones adyacentes de la cadena a menos que uno de ellos sea el grupo $S(O)_m$ en el que m es 1 o 2, y en otra realización están separados por 2 o 3, en otra realización por 2, en otra realización por 3, miembros de la cadena $C(R^{26})(R^{27})$. En una realización, los miembros de la cadena heteroátomos en una cadena E se seleccionan de la serie que consiste en $N(R^{25})$ y O, en otra realización de la serie que consiste en O y $S(O)_m$, en otra realización son grupos $N(R^{25})$ iguales o diferentes, en otra realización son O, es decir, átomos de oxígeno, y en otra

realización son grupos $S(O)_m$ iguales o diferentes. En una realización el número m en el miembro de la cadena heteroátomo $S(O)_m$ en una cadena E se selecciona de la serie que consiste en 0 y 1, en otra realización de la serie que consiste en 1 y 2, en otra realización de la serie que consiste en 0 y 2, en otra realización es 0, en otra
 5 realización es 1, y en otra realización es 2. Si el miembro terminal de la cadena en una cadena E está unido al grupo A , o el único miembro de la cadena en el caso de que la cadena consista en 1 solo miembro de la cadena, está unido a un átomo de nitrógeno del anillo en A , en una realización dicho miembro terminal de la cadena o el único miembro de la cadena no es un miembro de la cadena heteroátomo, y en
 10 otra realización dicho miembro terminal de la cadena o el único miembro de la cadena no es un miembro de la cadena heteroátomo seleccionado de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_m$ en el que el número m es 0. Si el miembro terminal de la cadena en una cadena E que está unido al grupo G , o el único miembro de la cadena en el caso de que la cadena consista en 1 solo miembro de la cadena, está
 15 unido a un átomo de nitrógeno del anillo en un anillo R^{30} que representa G o a un átomo de halógeno o un grupo ciano que representa G , en una realización dicho miembro terminal de la cadena no es un miembro de la cadena heteroátomo, y en otra realización dicho miembro terminal de la cadena no es un miembro de la cadena heteroátomo seleccionado de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_m$ en el que el número m es 0.
 20

En una realización de la invención, el grupo divalente E se selecciona de un enlace directo y de una cualquiera o más de las cadenas que están presentes en los siguientes ejemplos de grupos $G-E-$, cuyos grupos están unidos al grupo A representado en la fórmula I por el enlace libre representado por el guion terminal, y
 25 a partir de cuyos grupos se obtienen las propias cadenas divalentes E por eliminación del grupo G , en donde en estos grupos, los grupos R^{25} , R^{26} y R^{27} y el número m se definen como se ha especificado antes o más adelante:



- G-C(R²⁶)(R²⁷)-O-,
- G-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-O-,
- G-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-O-,
- G-O-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- 5 G-O-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-O-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-C(R²⁶)(R²⁷)-O-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-C(R²⁶)(R²⁷)-O-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-C(R²⁶)(R²⁷)-O-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- 10 G-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-O-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-O-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-O-,
- G-O-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-O-,
- G-S(O)_m-,
- G-C(R²⁶)(R²⁷)-S(O)_m-,
- 15 G-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-S(O)_m-,
- G-S(O)_m-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-S(O)_m-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-N(R²⁵)-,
- G-C(R²⁶)(R²⁷)-N(R²⁵)-,
- 20 G-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-N(R²⁵)-,
- G-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-,
- G-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-N(R²⁵)-,
- 25 G-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-N(R²⁵)-,

G-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-,

G-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-O-,

G-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-O-,

G-O-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-N(R²⁵)-,

5 G-O-C(R²⁶)(R²⁷)-C(R²⁶)(R²⁷)-N(R²⁵)-C(R²⁶)(R²⁷)-,

G-S(O)₂-N(R²⁵)-.

- En una realización de la invención el grupo G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y R³⁰, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y R³⁰, en otra realización de la serie que
- 10 consiste en hidrógeno, halógeno y R³⁰, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y R³⁰, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y ciano, en otra realización G es hidrógeno, y en otra realización G es R³⁰.
- 15 En una realización de la invención uno cualquiera o más de los grupos R¹, R³, R⁴ y R⁶ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y
- 20 alquilo (C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo C₁, y en otra realización son independientemente entre sí hidrógeno, en otra realización halógeno, en otra realización alquilo (C₁-C₄), en otra realización alquilo (C₁-C₂) y en otra realización alquilo C₁.
- 25 En una realización de la invención el grupo R² se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₂) y alquil-(C₁-C₂)-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁ y alquil-(C₁-C₂)-O-C(O)-, en otra realización, de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno
- 30 y alquilo (C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-

C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₂), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo C₁, y en otra realización R² es hidrógeno.

En una realización de la invención el grupo R⁵ se selecciona de la serie que
5 consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y ciano, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), ciano, R⁷-O-C(O)- y R⁸-N(R⁹)-C(O)-, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y ciano, en otra realización de la serie que
10 consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₄), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y (alquilo (C₁-C₄), y en otra realización R⁵ es halógeno. En una realización, el halógeno que representa R⁵ se selecciona de la serie que consiste en cloro y bromo, en otra realización es cloro, y en otra realización es bromo. En una realización un grupo alquilo (C₁-C₄) que representa R⁵ o presente en R⁵ es
15 independientemente de cualquier otro de dichos grupos alquilo, un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización un grupo alquilo C₁.

En una realización de la invención uno cualquiera o más de los grupos R⁷, R⁸, R⁹, R²⁰, R²², R²⁵, R³¹, R³³, R³⁴ y R⁴⁰ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₂), en otra realización de la serie que
20 consiste en hidrógeno y alquilo C₁, y en otra realización son independientemente entre sí hidrógeno, en otra realización alquilo (C₁-C₄), en otra realización alquilo (C₁-C₂), en otra realización alquilo C₁.

En una realización de la invención R¹⁰ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆), en otra realización
25 de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquino (C₂-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y alquino (C₂-C₆), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), en otra realización de la serie que consiste en alquilo
30 (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquino (C₂-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆) y alquino (C₂-C₆), en otra realización de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆) y

cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización R^{10} es alquilo (C_1-C_6), en donde en todas estas realizaciones el alquilo (C_1-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), Het, ciano y alquil- $(C_1-C_4)-O-$. En una realización R^{10} es hidrógeno. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que representa R^{10} es alquilo (C_1-C_4), en otra realización alquilo (C_1-C_3), en otra realización alquilo (C_1-C_2), en otra realización alquilo C_1 . En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que representa R^{10} no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), Het, ciano y alquil- $(C_1-C_4)-O-$. En una realización los sustituyentes en un grupo alquilo sustituido que representa R^{10} se seleccionan de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), Het y ciano, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), Het y alquil- $(C_1-C_4)-O-$, en otra realización de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7) y Het, y en otra realización los sustituyentes en un grupo alquilo sustituido que representa R^{10} son grupos cicloalquilo (C_3-C_7), y en otra realización los sustituyentes en un grupo alquilo sustituido que representa R^{10} son grupos Het. Como se ha expuesto antes y se aplica a los grupos alquilo en general, aparte de los sustituyentes especificados en la definición del grupo R^{10} el grupo alquilo que representa R^{10} también puede llevar uno o más sustituyentes flúor. Los grupos cicloalquilo que representan R^{10} o presentes en R^{10} pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4).

Si dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en el grupo A junto con los átomos de carbono del anillo que los llevan forman un anillo de 5 miembros a 7 miembros, este anillo es monoinsaturado. Es decir, el anillo resultante contiene un doble enlace dentro del anillo, cuyo doble enlace está presente entre dichos dos carbonos adyacentes del anillo en el anillo aromático A que son comunes al anillo A y al anillo formado por los dos grupos R^{21} , y porque en las reglas de nomenclatura para anillos condensados este doble enlace se considera como un doble enlace presente en cualquiera de los dos anillos condensados. Si dos sustituyentes R^{21} junto con los átomos de carbono del anillo en A que los llevan forman un anillo, pueden estar adicionalmente presentes en el grupo A sustituyentes adicionales R^{21} seleccionados de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil- $(C_1-C_4)-O-$ y ciano. En el caso de que dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo en A junto con los átomos de carbono que

los llevan formen un anillo de 5 miembros a 7 miembros, en otros términos, se pueden considerar como dos grupos R^{21} que juntos forman un resto divalente que comprende una cadena de 3 a 5 miembros, de los cuales 0, 1 o 2 son restos heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{22})$, O y $S(O)_m$, cuyos átomos terminales están unidos a los dos átomos de carbono adyacentes del anillo en el grupo A. Los ejemplos de dichos restos divalentes, de uno cualquiera o más de los cuales se seleccionan dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en A, en una realización de la invención, son los restos $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-N(R^{22})-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-N(R^{22})-$, $-S(O)_m-CH_2-CH_2-N(R^{22})-$ y $-N(R^{22})-CH_2-CH_2-S(O)_m-$, los cuales pueden estar todos sustituidos en átomos de carbono con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), y por lo tanto también pueden estar presentes, por ejemplo, como los restos $-O-CF_2-O-$, $-O-C(CH_3)_2-O-$, $-O-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-O-$, $-O-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-O-$. En una realización, los miembros del anillo heteroatómicos que están opcionalmente presentes en un anillo formado por dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en Ar junto con los átomos de carbono que los llevan, se seleccionan de la serie que consiste en $N(R^{22})$ y O, en otra realización de la serie que consiste en O y $S(O)_m$, y en otra realización son O (átomos de oxígeno). En una realización, el anillo que se puede formar mediante dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en A junto con los átomos de carbono del anillo que los llevan, es un anillo de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización un anillo de 5 miembros, en otra realización un anillo de 6 miembros. En una realización, el anillo que se puede formar mediante los dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono adyacentes en el anillo en A junto con los átomos de carbono que los llevan, comprende 0 heteroátomos en el anillo, es decir, es un anillo carbocíclico, y en otra realización comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes. En una realización, el número de sustituyentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4) en un anillo formado por dos grupos R^{21} junto con los átomos de carbono que los llevan, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 1, y en otra realización es 0.

En una realización de la invención R^{21} se selecciona de la serie que consiste en

halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil- $(C_1-C_4)-O-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y ciano, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son halógeno, y en todas estas realizaciones dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo en A, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros, que comprende 0, 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{22})$, O y $S(O)_m$ y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4).

En una realización de la invención R^{21} se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil- $(C_1-C_4)-O-$ y ciano, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil- $(C_1-C_4)-O-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y ciano, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son halógeno, y en todas estas realizaciones dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo en A, junto con los átomos de carbono que los llevan, no forman un anillo monoinsaturado de 5 miembros a 7 miembros.

En una realización un grupo alquilo (C_1-C_4) que representa R^{21} o está presente en un grupo alquil- $(C_1-C_4)-O-$ que representa R^{21} es independientemente de cualquier otro de dichos grupos alquilo, un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo C_1 . En una realización el halógeno que representa R^{21} se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro y bromo, en otra realización de la serie que consiste en flúor y cloro, en otra realización es flúor, y en otra realización es cloro.

Si en un grupo $C(R^{26})(R^{27})$ en una cadena E los grupos R^{26} y R^{27} unidos al mismo átomo de carbono entre sí son oxo, es decir, es decir un átomo de oxígeno unido por un doble enlace ($(O), =O$), junto con el átomo de carbono que los lleva pueden formar un grupo carbonilo divalente ($-C(O)-$, $-(C=O)-$). Si adyacente a dicho grupo carbonilo hay presente un miembro de la cadena heteroátomo tal como $N(R^{25})$ u O, por ejemplo, en la cadena E, o si dicho grupo carbonilo está unido a un nitrógeno del anillo en el grupo A o en el grupo R^{30} que representa el grupo G, resulta un resto amida de ácido carboxílico, un resto éster de ácido carboxilo o un resto ácido carboxílico. En una realización de la invención, en un grupo $C(R^{26})(R^{27})$ en una

cadena E los grupos R^{26} y R^{27} unidos al mismo átomo de carbono juntos pueden ser oxo, en otra realización en ningún grupo $C(R^{26})(R^{27})$ en una cadena E los grupos R^{26} y R^{27} unidos al mismo átomo de carbono juntos son oxo.

En una realización de la invención R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) e hidroxil, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y flúor, y en otra realización son hidrógeno, y en todas estas realizaciones en uno o dos grupos $C(R^{26})(R^{27})$ en una
10 cadena E los grupos R^{26} y R^{27} unidos al mismo átomo de carbono juntos pueden ser oxo.

En una realización R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) e hidroxil, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la
15 serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) e hidroxil, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y flúor, y en otra realización son hidrógeno, y en todas estas realizaciones en ninguno de los grupos $C(R^{26})(R^{27})$ en una cadena E los grupos R^{26} y R^{27} unidos al mismo átomo de carbono juntos son oxo.

20 En una realización un grupo alquilo (C_1-C_4) que representa R^{26} o R^{27} es, independientemente de cualquier otro de dichos otros grupos alquilo, un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo C_1 .

El grupo R^{30} que representa el grupo G es un resto de un anillo monocíclico y
25 bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros del anillo. En una realización de la invención, el número de miembros del anillo en un grupo monocíclico R^{30} es 3, 4, 5, 6 o 7, en otra realización 3, 4, 5 o 6, en otra realización 3 o 4, en otra realización 4, 5 o 6, en otra realización 5, 6 o 7, en otra realización 5 o 6, en otra realización 3, en otra realización 4, en otra realización 5, en otra realización 6, y el
30 número de miembros del anillo en un grupo bicíclico R^{30} es 6, 7, 8, 9 o 10, en otra realización 7, 8, 9 o 10, en otra realización 8, 9 o 10, en otra realización 9, y en otra realización 10. En una realización, el número de miembros del anillo del grupo cíclico R^{30} es de 3 a 10 en el caso de un anillo carbocíclico, y de 4 a 10 en el caso

de un anillo heterocíclico. En una realización, el grupo cíclico R^{30} es monocíclico, en otra realización es bicíclico. Un grupo bicíclico R^{30} puede ser un sistema de anillos condensados, o un sistema de anillos con puente o un sistema de anillos espirocíclico. En una realización, un grupo bicíclico R^{30} es un sistema de anillos condensado o con puente, en otra realización es un sistema de anillo condensado.

Un grupo insaturado que representa R^{30} puede ser aromático, es decir, contiene dos dobles enlaces en el anillo en el caso de un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros, cuyos dobles enlaces, junto con un par de electrones en un heteroátomo del anillo, forman un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados, y tres dobles enlaces en un anillo en el caso de un grupo fenilo o un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, o 2, 3, 4 o 5 dobles enlaces en dos anillos condensados en el caso de un grupo bicíclico que comprende uno o dos anillos aromáticos, o puede estar parcialmente insaturado, es decir, contiene uno o más, por ejemplo uno o dos, dobles enlaces en el anillo por los cuales está unido, pero no es aromático en este anillo. En una realización de la invención, el grupo cíclico R^{30} es un grupo saturado, en otra realización es un grupo insaturado que incluye grupos parcialmente insaturados y grupos aromáticos. En otra realización R^{30} es un grupo saturado o un grupo parcialmente insaturado, en otra realización es un grupo saturado o un grupo aromático, en otra realización es un grupo saturado, y en otra realización es un grupo aromático.

El grupo cíclico R^{30} puede ser un grupo carbocíclico, es decir, comprende 0 (cero) miembros del anillo heteroatómicos, o un grupo heterocíclico, es decir, comprende 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{31})$, O y $S(O)_m$. En el caso del grupo R^{30} , el heteroátomo miembro del anillo N indica un átomo de nitrógeno del anillo que está unido a los átomos adyacentes del anillo por dos enlaces sencillos y que tiene una valencia libre por la cual el anillo R^{30} está unido al grupo E, como ocurre en un anillo de pirrol, anillo de pirazol, anillo de piperidina o anillo de morfolina, por ejemplo, así como un átomo de nitrógeno del anillo que está unido a dos átomos adyacentes del anillo por un enlace sencillo y un doble enlace o por tres enlaces sencillos y por los cuales el anillo R^{30} no puede estar unido al grupo E, salvo que haya cuaternización, como ocurre en un anillo de piridina, anillo de tiazol, anillo de quinolina o anillo de 1-azabicyclo[2.2.2]octano, por ejemplo. En una realización, R^{30} comprende 0, 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes, en otra realización 0 o 1

miembro del anillo heteroatómico, y en otra realización R^{30} comprende 0 miembros del anillo heteroátomo y por lo tanto es un grupo carbocíclico. En otra realización R^{30} es un grupo heterocíclico que comprende 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes, en otra realización 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes, en otra realización 1 miembro del anillo heteroatómico. En una realización, los miembros del anillo heteroatómicos en R^{30} se seleccionan de la serie que consiste en N, $N(R^{31})$ y O, en otra realización de la serie que consiste en N, $N(R^{31})$ y $S(O)_m$, en otra realización de la serie que consiste en N, O y $S(O)_m$, en otra realización de la serie que consiste en N y $N(R^{31})$, en otra realización de la serie que consiste en N y O, en otra realización de la serie que consiste en $N(R^{31})$ y O, en otra realización son N, en otra realización son $N(R^{31})$, y en otra realización son O. En una realización dos miembros del anillo heteroatómicos en un grupo R^{30} solo pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes si uno de ellos es $S(O)_m$ en el que m es 1 o 2, o si uno de ellos es N que está unido a los dos átomos adyacentes del anillo por un enlace sencillo y un doble enlace y no tiene una valencia libre por la que el anillo R^{30} está unido al grupo E. En la última realización, dos átomos de oxígeno, por ejemplo, no pueden, por lo tanto, estar presentes en posiciones adyacentes del anillo en R^{30} . Los grupos heterocíclicos R^{30} pueden estar unidos al grupo E por un átomo de nitrógeno del anillo, es decir, un miembro del anillo heteroatómico N, o un átomo de carbono del anillo. En una realización un heterocíclico R^{30} está unido por un átomo de carbono del anillo, en otra realización está unido por un átomo de nitrógeno del grupo anillo, es decir, un miembro del anillo heteroatómico N.

Los ejemplos de grupos carbocíclicos, que puede representar R^{30} y uno cualquiera o más de los cuales puede estar incluido en la definición de R^{30} en una realización, y a partir de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona R^{30} en otra realización, son grupos cicloalquilo tales como cicloalquilo (C_3-C_7) que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, grupos cicloalquenilo tales como cicloalquenilo (C_5-C_7) que incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, grupos bicicloalquilo tales como bicicloalquilo (C_6-C_{10}), grupos fenilo, grupos indanilo que incluye indan-1-ilo y indan-2-ilo, y grupos naftalenilo (naftilo) que incluye naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo, por ejemplo, los cuales pueden estar todos no sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^{32} . Las explicaciones dadas antes, por ejemplo, con respecto a los grupos cicloalquilo, por ejemplo, su sustitución opcional con sustituyentes flúor y

sustituyentes alquilo (C_1 - C_4), y con respecto a los grupos fenilo, se aplican en consecuencia a dichos grupos que representa R^{30} .

Los ejemplos de grupos heterocíclicos, que pueden representar R^{30} y uno cualquiera o más de los cuales puede estar incluido en la definición R^{30} en una
5 realización, y a partir de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona R^{30} en otra realización, son oxetanilo que incluye oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, tetrahydrofuranoilo que incluye tetrahydrofurano-2-ilo y tetrahydrofurano-3-ilo, tetrahidropiranilo que incluye tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo y tetrahidropiran-4-ilo, oxepanilo que incluye oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo y oxepan-4-
10 ilo, tetrahidrotiofeno que incluye tetrahidrotiofen-2-ilo y tetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidrotiopiranilo que incluye tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo y tetrahidrotiopiran-4-ilo, azetidino que incluye azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo y azetidin-3-ilo, pirrolidinilo que incluye pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo, piperidinilo que incluye piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo,
15 1,2-dihidropiridinilo que incluye 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo y 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo que incluye 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo y 1,2,3,6-tetrahidropiridin-6-ilo, azepanilo que incluye
20 azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo y azepan-4-ilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo que incluye 1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ilo y 1-azabicyclo[2.2.2]octan-4-ilo, [1,3]dioxolanilo que incluye [1,3]dioxolan-2-ilo y [1,3]dioxolan-4-ilo, [1,4]dioxanilo que incluye [1,4]dioxan-2-ilo, [1,3]oxazolidinilo que incluye [1,3]oxazolidin-2-ilo, [1,3]oxazolidin-3-ilo, [1,3]oxazolidin-4-ilo y
25 [1,3]oxazolidin-5-ilo, [1,3]tiazolidinilo que incluye [1,3]tiazolidin-2-ilo, [1,3]tiazolidin-3-ilo, [1,3]tiazolidin-4-ilo y [1,3]tiazolidin-5-ilo, imidazolidinilo que incluye imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, morfolinilo que incluye morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo y morfolin-4-ilo, tiomorfolinilo que incluye tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo y tiomorfolin-4-ilo, piperazinilo que incluye piperazin-1-ilo y piperazin-2-ilo,
30 furanoilo que incluye furano-2-ilo y furano-3-ilo, tiofenilo (tienilo) que incluye tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, pirrolilo que incluye pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo, isoxazolilo que incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo y isoxazol-5-ilo, oxazolilo que incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo, tiazolilo que incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo, pirazolilo que incluye pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-
35 ilo, imidazolilo que incluye imidazolil-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo y imidazol-5-

ilo, [1,2,4]triazolilo que incluye [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo y [1,2,4]triazol-5-ilo, piridinilo (piridilo) que incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, piridazinilo que incluye piridazin-3-ilo y piridazin-4-ilo, pirimidinilo que incluye pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidini-5-ilo, pirazinilo que incluye pirazin-2-ilo, indolilo que
 5 incluye indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo y indol-7-ilo, bencimidazolilo que incluye bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-5-ilo, bencimidazol-6-ilo y bencimidazol-7-ilo, quinolinilo que incluye quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo, isoquinolinilo que incluye quinolin-1-ilo,
 10 quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo que incluye 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, quinazolinilo que incluye quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinazolin-8-ilo, los cuales pueden estar todos no sustituidos o estar
 15 sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^{32} y, si se aplica, los cuales pueden llevar todos en átomos de nitrógeno del anillo que puedan llevar un sustituyente, un sustituyente alquilo (C_1-C_4) que corresponde a la indicación de alquilo (C_1-C_4) del grupo R^{31} que se encuentra en el miembro del anillo heteroatómico $N(R^{31})$ en R^{30} , y pueden llevar en todos los
 20 átomos de azufre del anillo que puedan llevar átomos de oxígeno, uno o dos átomos de oxígeno, que corresponden a los átomos de oxígeno en el miembro del anillo heteroatómico $S(O)_m$ en R^{30} .

En una realización de la invención, el número de sustituyentes R^{32} que pueden estar presentes en átomos de carbono en R^{30} , es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en otra
 25 realización es 1, 2, 3, 4 o 5, en otra realización es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización, R^{30} no está sustituido.

En una realización de la invención el grupo R^{32} se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo, alquil- $(C_1-C_4)-O-$, $R^{33}-N(R^{34})-$ y
 30 Het, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil- $(C_1-C_4)-O-$, $R^{33}-N(R^{34})-$ y Het, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo, alquil- $(C_1-C_4)-O-$ y $R^{33}-N(R^{34})-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo y alquil- $(C_1-C_4)-O-$, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo

(C₁-C₄), oxo y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil-(C₁-C₄)-O-, en otra realización de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄), en otra realización son halógeno, y en otra realización son alquilo (C₁-C₄). En una realización un grupo alquilo (C₁-C₄) que
5 representa R³² o presente en un grupo alquil-(C₁-C₄)-O- que representa R³² es independientemente de cualquier otro de dichos grupos alquilo, un grupo alquilo (C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂)-, en otra realización un grupo alquilo C₁. En una realización, el halógeno que representa R³² se selecciona de la serie que consiste en flúor, cloro y bromo, en otra realización de la serie que
10 consiste en flúor y cloro, en otra realización es flúor, en otra realización es cloro, y en otra realización es bromo.

El grupo Het contiene 4, 5, 6 o 7 miembros del anillo. En una realización de la invención, Het es de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 4 miembros o 5 miembros, en otra realización de 5 miembros o 6 miembros, en otra realización de
15 4 miembros, en otra realización de 5 miembros, en otra realización de 6 miembros. En una realización, Het comprende 1 miembro del anillo heteroatómico. En una realización, los miembros del anillo heteroatómicos en Het se seleccionan de la serie que consiste en N, N(R⁴⁰) y O, en otra realización de la serie que consiste en N y N(R⁴⁰), en otra realización de la serie que consiste en O y S(O)_m, en otra
20 realización son O. En una realización dos miembros del anillo heteroatómicos en un grupo Het solo pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo si uno de ellos es S(O)_m en el que m es 1 o 2, en otra realización dos miembros del anillo heteroatómicos en un grupo Het no están presentes en posiciones adyacentes del anillo. En la última realización, dos átomos de oxígeno, por ejemplo, no pueden, por
25 lo tanto, estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. El grupo Het puede estar unido por un átomo de nitrógeno del anillo, es decir, un miembro del anillo heteroatómico N, o un átomo de carbono del anillo. En una realización Het está unido por un átomo de carbono del anillo, en otra realización está unido por un átomo de nitrógeno del anillo, es decir, un miembro del anillo heteroatómico N. En
30 el caso del grupo Het el miembro del anillo heteroatómico N indica un átomo de nitrógeno del anillo que está unido a átomos adyacentes del anillo en Het por dos enlaces sencillos y que tiene una valencia libre por la cual el anillo Het está unido a otro resto en la molécula, como se encuentra en el caso de un anillo de pirrolidina, anillo de piperidina o anillo de morfolina, por ejemplo. Los ejemplos de grupos
35 heterocíclicos, a partir de uno cualquiera o más de los cuales se selecciona Het, en

una realización, son oxetanilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, azepanilo, morfolino, tiomorfolino y piperazino, que incluyen los grupos más específicos en los que se especifica la posición de unión y que se han citado antes en la sección relativa al grupo R³⁰. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en átomos de carbono del anillo en un grupo Het es 1, 2, 3 o 4, en otra realización es 1, 2 o 3, en otra realización es 1 o 2, en otra realización es 1. En una realización Het no está sustituido. En una realización, los sustituyentes en átomos de carbono del anillo en Het son grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización grupos alquilo (C₁-C₃), en otra realización grupos alquilo (C₁-C₂), en otra realización grupos alquilo C₁.

En una realización de la invención el número m, que es un número entero, se selecciona, cada vez que se encuentra independientemente de cualquier otro caso en que se encuentre, de los números 0 y 2, en otra realización 1 y 2, en otra realización es 0, en otra realización es 1 y en otra realización es 2.

Un objeto de la invención son todos los compuestos de fórmula I en donde uno cualquiera o más elementos estructurales tales como grupos, restos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones especificadas o definiciones de los elementos, o tienen uno o más significados específicos que se mencionan en la presente memoria como ejemplos de elementos, en donde todas las combinaciones de una o más definiciones de compuestos o elementos y/o realizaciones especificadas y/o significados especificados de elementos son un objeto de la presente invención. También con respecto a todos dichos compuestos de fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación y sus sales farmacéuticamente aceptables, son un objeto de la presente invención.

Como un ejemplo de los compuestos de la invención, los cuales con respecto a cualquiera de los elementos estructurales se definen como en las realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I en donde

A es fenilo, que no está sustituido o está sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R²¹;

E es un enlace directo;

G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y ciano;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o definiciones de elementos estructurales, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde

A es fenilo, que no está sustituido o está sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{21} iguales o diferentes;

E es un enlace directo;

G es R^{30} ;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o definiciones de elementos estructurales, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde

A es fenilo, que no está sustituido o está sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{21} iguales o diferentes;

E es una cadena que consiste en 1 a 5 miembros de la cadena de los cuales 0, 1 o 2 miembros de la cadena son miembros de la cadena heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_m$, y los otros miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{27})$ iguales o diferentes;

G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y ciano;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o definiciones de elementos estructurales, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde;

A es fenilo, que no está sustituido o está sustituido en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{21} iguales o diferentes;

E es una cadena que consiste en 1 a 5 miembros de la cadena de los cuales 0, 1 o 2 miembros de la cadena son miembros de la cadena heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_m$, y los otros miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{27})$ iguales o diferentes;

G es R^{30} ;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o definiciones de elementos estructurales, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde

A es un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{20})$, O y S, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{21} iguales o diferentes;

E es un enlace directo;

G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_4) y ciano;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o definiciones de elementos estructurales, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde

A es un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{20})$, O y S, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{21} iguales o diferentes;

E es un enlace directo;

G es R^{30} ;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o definiciones de elementos estructurales, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde

A es un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{20})$, O y S, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{21} iguales o diferentes;

E es una cadena que consiste en 1 a 5 miembros de la cadena de los cuales 0, 1 o 2 miembros de la cadena son miembros de la cadena heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_m$, y los otros miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{27})$ iguales o diferentes;

G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_4) y ciano;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o definiciones de elementos estructurales, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde;

A es un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros, que comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{20})$, O y S, y está unido por un átomo de carbono del anillo, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{21} iguales o diferentes;

E es una cadena que consiste en 1 a 5 miembros de la cadena de los cuales 0, 1 o 2 miembros de la cadena son miembros de la cadena heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_m$, y los otros

miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{27})$ iguales o diferentes;

G es R^{30} ;

- y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o
- 5 definiciones de elementos estructurales, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde

- A se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1 o 2
- 10 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{20})$, O y S, y está unido por un átomo de carbono del anillo, en donde el fenilo y el grupo heterocíclico no están sustituidos o están sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{21} iguales o diferentes;

- 15 E es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 miembros de la cadena de los cuales 0, 1 o 2 miembros de la cadena son miembros de la cadena heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{25})$, O y $S(O)_m$, y los otros miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{27})$ iguales o diferentes;

- 20 G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4) y R^{30} ;

R^1 , R^3 , R^4 y R^6 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_3);

R^2 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_3);

- 25 R^5 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil- (C_1-C_4) -O- y ciano;

- R^{10} se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7), en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), Het, ciano
- 30 y alquil- (C_1-C_4) -O-, y en donde todos los grupos cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{20} , R^{22} , R^{25} , R^{31} y R^{40} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^{21} se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil- (C_1-C_4) -O- y ciano, y dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en el grupo A, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 0, 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N(R^{22}), O y S(O)_m, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_3) e hidroxilo, y en un grupo C(R^{26})(R^{27}) los grupos R^{26} y R^{27} unidos al mismo átomo de carbono juntos pueden ser oxo;

R^{30} es un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, que está saturado o insaturado, y comprende 0, 1, 2 o 3 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{31}), O y S(O)_m, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^{32} se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo, alquil- (C_1-C_4) -O- y ciano;

Het es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{40}) y O, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

m se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser iguales o diferentes;

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, pueden estar sustituido con uno o más sustituyentes flúor;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I, en donde

A se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R²⁰), O y S, y está unido por un átomo de carbono del anillo, en donde el fenilo y el grupo heterocíclico no están sustituidos o están sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R²¹ iguales o diferentes;

E es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 miembros de la cadena, de los cuales 0, 1 o 2 miembros de la cadena son miembros de la cadena heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N(R²⁵) y O, y los otros miembros de la cadena son grupos C(R²⁶)(R²⁷) iguales o diferentes;

G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y R³⁰;

R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₃);

R² se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₃);

R³ y R⁶ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁;

R⁵ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) y ciano;

R¹⁰ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇), en donde el alquilo está no sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), Het, ciano y alquil-(C₁-C₄)-O-, y en donde todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

R²⁰, R²², R²⁵, R³¹ y R⁴⁰ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

R^{21} se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil- $(C_1-C_4)-O-$ y ciano, y dos grupos R^{21} unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes en el grupo A, junto con los átomos de carbono que los llevan, pueden formar un anillo monoinsaturado de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 0, 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en $N(R^{22})$ y O, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo C_1 ;

R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_3) e hidroxil, y en un grupo $C(R^{26})(R^{27})$ los grupos R^{26} y R^{27} unidos al mismo átomo de carbono juntos pueden ser oxo;

R^{30} es un anillo monocíclico o bicíclico, de 3 miembros a 10 miembros, que es saturado o aromático, y comprende 0, 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, $N(R^{31})$, O y $S(O)_m$, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{32} iguales o diferentes;

R^{32} se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxil, oxo y alquil- $(C_1-C_4)-O-$;

Het es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende 1 miembro del anillo heteroatómico seleccionado de la serie que consiste en $N(R^{40})$ y O, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_3);

m se selecciona de la serie que consiste en 0, 1 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser iguales o diferentes;

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, puede estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde

A se selecciona de la serie que consiste en fenilo y un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R²⁰) y S, y está unido por un átomo de carbono del anillo, en
5 donde el fenilo y el grupo heterocíclico no están sustituidos o están sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R²¹ iguales o diferentes;

E es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 4 miembros de la cadena de los cuales 0 o 1 miembro de la cadena son miembros de la cadena heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en
10 N(R²⁵) y O, y los otros miembros de la cadena son grupos C(R²⁶)(R²⁷) iguales o diferentes;

G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R³⁰;

R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₂);

15 R² se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₂);

R³ y R⁶ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁;

R⁵ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₂);

R¹⁰ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y
20 cicloalquilo (C₃-C₅), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₅) y Het, y en donde todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₂) iguales o diferentes;

R²⁰, R²⁵ y R³¹ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste
25 en hidrógeno y alquilo (C₁-C₃);

R²¹ se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y ciano;

R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, flúor, alquilo C₁ e hidroxil, y en un grupo C(R²⁶)(R²⁷) los grupos R²⁶ y R²⁷
30 unidos al mismo átomo de carbono juntos pueden ser oxo;

R^{30} es un anillo monocíclico de 3 miembros a 6 miembros o bicíclico de 9 miembros a 10 miembros, que es saturado o aromático y comprende 0, 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R^{31}) y O, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^{32} ;

R^{32} se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1 - C_3), hidroxilo y oxo;

Het es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 miembros o 5 miembros, que comprende 1 miembro del anillo heteroatómico que es O, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes alquilo (C_1 - C_3) iguales o diferentes;

en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar compuestos de fórmula I, en donde

A se selecciona de la serie que consiste en fenilo y los grupos heterocíclicos aromáticos pirazolilo y piridinilo, en donde el fenilo y los grupos heterocíclicos no están sustituidos o están sustituidos en átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes R^{21} iguales o diferentes;

E es un enlace directo o una cadena que consiste en 1 a 3 miembros de la cadena, de los cuales 0 o 1 miembro de la cadena es un miembro de la cadena heteroatómico que es O, y los otros miembros de la cadena son grupos $C(R^{26})(R^{27})$ iguales o diferentes;

G se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y R^{30} ;

R^1 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_1 ;

R^2 se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_1 ;

R^3 y R^6 son hidrógeno;

R⁵ se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₂);

R¹⁰ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₅), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₅) y Het;

- 5 R²¹ se selecciona de la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-O- y ciano;

R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente entre sí de la serie que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo C₁;

- 10 R³⁰ es un anillo monocíclico, de 3 miembros a 6 miembros, que es saturado o aromático y comprende 0, 1 o 2 miembros del anillo heteroatómicos iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en N, N(R³¹) y O, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R³²;

R³¹ se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₃);

- 15 R³² se selecciona de la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₃);

Het es un grupo heterocíclico saturado, monocíclico, de 4 miembros o 5 miembros, que comprende 1 miembro del anillo heteroatómico que es O, y que no está sustituido o está sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₃) iguales o diferentes;

- 20 en donde todos los grupos alquilo, independientemente de cualesquiera otros sustituyentes que puedan estar presentes en el grupo alquilo, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 Un objeto de la invención es también un compuesto de fórmula I que se selecciona de cualquiera de los compuestos de fórmula I específicos que se describen en la presente memoria, o es uno cualquiera de los compuestos de fórmula I específicos que se describen en la presente memoria, independientemente de que se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto de fórmula I es un objeto de
- 30 la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, si se aplica. Por ejemplo, un

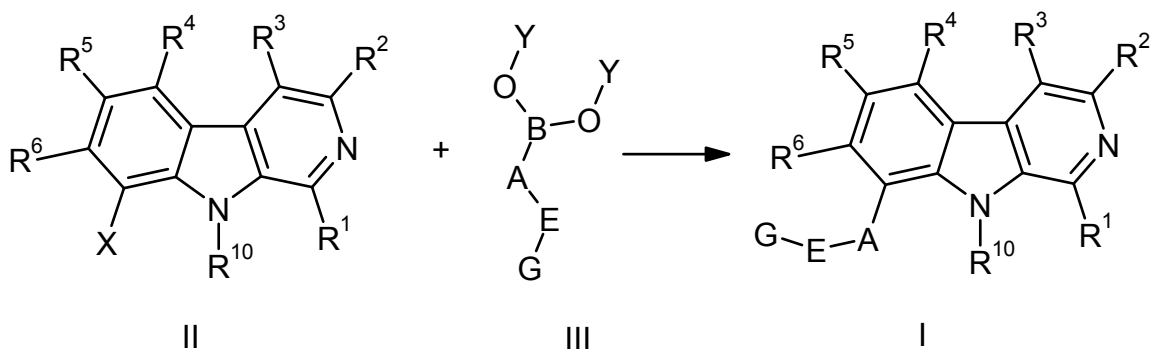
sujeto de la invención es un compuesto de fórmula I que se selecciona de la serie que consiste en:

- 6-Bromo-9-etil-1-metil-8-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-1,5-dimetil-8-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol,
5 2-(4-[6-Cloro-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il]pirazol-1-il)etanol,
6-Cloro-1-metil-8-[4-(2-pirazol-1-iletoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Bromo-9-etil-1,3-dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-8-(4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-8-(4-metoxi-fenil)-1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol,
10 8-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-6-carbonitrilo,
6-Cloro-1-metil-8-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-1,5-dimetil-8-[4-(2-pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]piridina,
6-Cloro-9-ciclopropilmetil-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-9-etil-9H-pirido[3,4-b]indol,
15 8-(2,6-Dicloro-piridin-3-il)-1,6-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-8-(4-cloro-fenil)-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-8-chroman-6-il-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol,
20 6-Cloro-8-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Bromo-9-etil-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol,
4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-piridin-2-ilamina,
6-Cloro-1-metil-8-[4-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol,
6-Cloro-9-etil-1-metil-8-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol,
25 6-Bromo-9-etil-1-metil-8-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol, y

6-Cloro-9-ciclopropilmetil-8-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol,

o que es uno cualquiera de esos compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I que se resumen más adelante y mediante los cuales se pueden obtener los compuestos de fórmula I y los compuestos intermedios que se encuentran en el transcurso de sus síntesis, y sus sales. Los compuestos de fórmula I en general se pueden preparar usando procedimientos y técnicas que son conocidas para un experto en la técnica. En uno de los procedimientos se prepara un compuesto de fórmula I, por ejemplo, por acoplamiento cruzado de un compuesto de fórmula II con un compuesto de organoboro de fórmula III en las condiciones de la reacción de Suzuki bien conocidas, conocida también como reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, u otra reacción de tipo Suzuki o modificaciones de la misma, en presencia de un catalizador de metal de transición. La reacción se revisa en F. Alonso et al., *Tetrahedron* 2008, 64, 3047-3101, por ejemplo.



Los grupos R¹ a R⁶ y R¹⁰ en el compuesto de fórmula II y los grupos A, E y G en el compuesto de fórmula III se definen como en el compuesto de fórmula I, y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, que posteriormente se convierte en el grupo final. El grupo X en el compuesto de fórmula II es un grupo lábil adecuado, tal como halógeno seleccionado de la serie que consiste en cloro, bromo y yodo, En una realización de la invención de la serie que consiste en bromo y yodo, o un grupo sulfonilo como trifluorometanosulfonilo (CF₃-SO₂-O-), por ejemplo.

Los grupos Y en el compuesto de fórmula III son hidrógeno, y en este caso el

compuesto de fórmula III es por lo tanto un ácido borónico, o alquilo (C_1-C_4), en una realización de la invención alquilo (C_1-C_3) como metilo, etilo o isopropilo, y en este caso el compuesto de fórmula III es un éster de alquilo del ácido borónico, o los dos grupos Y, junto con el resto -O-B-O- al que están unidos, forman un anillo saturado de 5 miembros o 6 miembros, que comprende 2 o 3 átomos de carbono como átomos del anillo, además del resto -O-B-O-, y está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4), por ejemplo sustituyentes metilo, y en este caso el compuesto de fórmula III es un éster de alquilo de ácido borónico cíclico. En este último caso, el anillo formado por los dos grupos Y, junto con el resto -O-B-O- al que están unidos, es un anillo de 1,3,2-dioxaborolano o anillo de 1,3,2-dioxaborinano, los cuales están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4), por ejemplo un anillo de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano presente como éster de pinacol (éster de 2,3-dimetil-2,3-butanodiol) del respectivo ácido borónico, o un anillo de 5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano presente como el éster de neopentilglicol (éster de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol) del respectivo ácido borónico. En una realización de la invención el compuesto de fórmula III es un ácido borónico o un éster de alquilo de ácido borónico cíclico como se ha especificado antes. En otra realización el compuesto de fórmula III es un ácido borónico o un éster de pinacol de ácido borónico, es decir, los grupos Y son hidrógeno o, junto con el resto -O-B-O- al que están unidos, forman un anillo de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Alternativamente, en lugar de con un compuesto de fórmula III, un compuesto de fórmula II se puede hacer reaccionar con una sal de organotrifluoroborato, tal como un organotrifluoroborato de potasio, es decir, un compuesto de fórmula $G-E-A-BF_3^- K^+$ en la que los grupos A, E y G se definen como en el compuesto de fórmula I y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, cuyas sales se pueden obtener a partir de ácidos borónicos y fluoruros, tales como difluoruro de hidrógeno y se revisan en S. Darses et al., *Chem. Rev.* 2008, 108, 288-325, por ejemplo.

La reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III en general se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo como benceno o tolueno, un éter como 1,2-dimetoxietano (DME), tetrahidrofurano (THF) o dioxano, una amida tal como dimetilformamida (DMF), un alcohol como etanol o isobutanol, un nitrilo como acetonitrilo, o agua, o una mezcla de dichos disolventes, por ejemplo en tolueno o en una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua en una

relación de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 2:1 en volumen, por ejemplo en una relación de aproximadamente 3:1 en volumen. La reacción en general se lleva a cabo a temperaturas elevadas, tal como a temperaturas de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 130 °C, en un matraz o recipiente calentado o en un recipiente de microondas calentado en un dispositivo de irradiación de microondas (véase, V. P. Metha et al., *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 4925-4936). El tiempo de reacción en general es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas, dependiendo de las características del caso específico tales como la reactividad de los reaccionantes y la temperatura elegida.

Como catalizador metal de transición en reacciones de Suzuki y reacciones de acoplamiento cruzado normalmente se usan compuestos de paladio, pero también se pueden usar otros catalizadores metálicos tales como catalizadores de níquel (véase, F.-S. Han, *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 5270-5298, por ejemplo). Los ejemplos de compuestos de paladio que se pueden usar como catalizadores en la reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III, son sales de paladio(II) como diacetato de paladio(II) o dicloruro de paladio(II), que también se pueden usar en presencia de una fosfina tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, y complejos de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) que se abrevia en la presente memoria como "BDFFP" y que se usa habitualmente en forma de un complejo con diclorometano, o bis(dibencilidenacetona)paladio(0) en presencia de tri-terc-butilfosfina. También se pueden usar catalizadores de paladio sobre soportes sólidos como óxido de hierro, óxido de magnesio, óxido de magnesio y lantano o materiales de arcilla aniónicos tales como catalizadores soportados sobre polímeros. La cantidad del catalizador en general es de aproximadamente 0,001 mol a aproximadamente 0,02 mol, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,01 mol, de catalizador por mol de compuesto de fórmula II, dependiendo de la reactividad de los compuestos que se van a hacer reaccionar, los catalizadores y las condiciones de reacción elegidas. En una realización de la invención se usan tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o BDFFP como catalizadores en la reacción de los compuestos de fórmula II con los

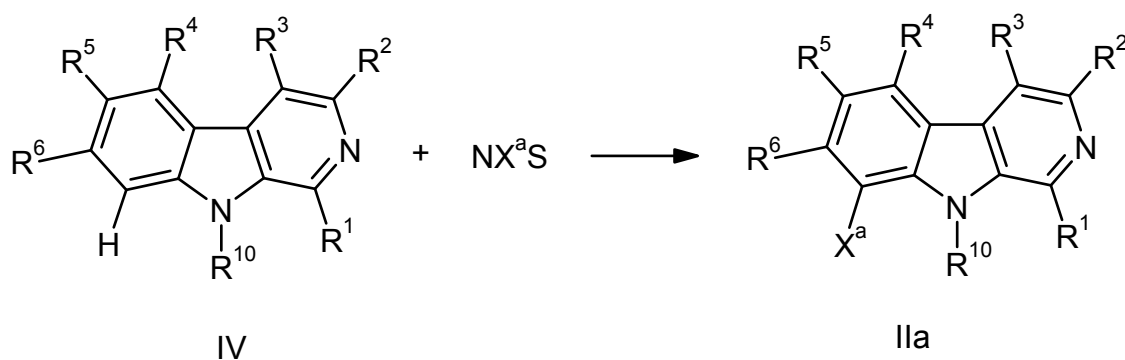
compuestos de fórmula III.

Las reacciones de Suzuki y reacciones de acoplamiento cruzado similares en general se llevan a cabo en presencia de una base. Los ejemplos de bases que se pueden usar en la reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de
5 fórmula III, son carbonatos de metales alcalino como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, fosfatos de metales alcalinos como fosfato de tripotasio, hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, fluoruros de metales alcalinos como fluoruro de potasio o fluoruro de cesio y aminas adecuadas como trietilamina, diisopropiletilamina o 1,8-
10 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En una realización de la invención se usa un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio como base en la reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III.

Los ácidos borónicos y ésteres de ácido borónico de fórmula III can se puede obtener por diferentes procedimientos para la síntesis de dichos compuestos
15 descrita en la bibliografía, por ejemplo, a partir de compuestos organometálicos, tales como compuestos organolíticos o compuestos de Grignard que a su vez se pueden obtener de los respectivos haluros, es decir, compuestos de la fórmula G-E-A-halógeno en la que los grupos A, E y G se definen como en el compuesto de fórmula I y además los grupos funcionales pueden estar presentes en forma
20 protegida o en la forma de un grupo precursor tal como los respectivos bromuros y yoduros, por reacción con ésteres de borato, tales como borato de trimetilo o borato de triisopropilo (véase, A. E. Smith et al., *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 1458-1463; W. Li et al., *Org. Synth.* 2009, 81, 89-97; por ejemplo), o a partir de los haluros respectivos y ácido diborónico (tetrahidroxidiboro) o ésteres de ácido diborónico
25 como el éster de pinacol (bis(pinacolato)diboro, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador de paladio (véase, T. Ishiyama et al., *Tetrahedron* 2001, 57, 9813-9816; G. A. Molander et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 17701-17703, por ejemplo). En vista de la amplia utilidad sintética de los ácidos borónicos y ésteres de ácido borónico, están disponibles en el comercio un
30 gran número de compuestos de fórmula III y ácidos borónicos y ésteres de ácidos borónicos relacionados, que se pueden usar para preparar los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención.

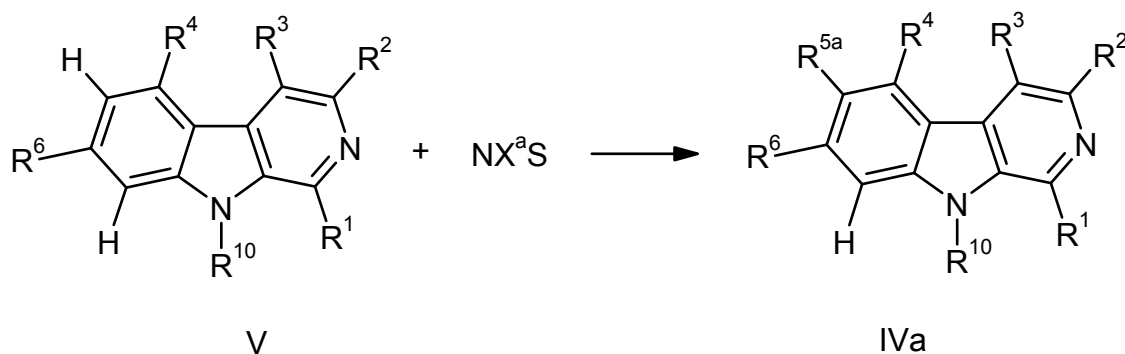
Los compuestos de fórmula II en los que el grupo X es cloro, bromo o yodo, se pueden obtener de acuerdo con procedimientos convencionales para la cloración,

bromación y yodación aromáticas, por ejemplo mediante N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS) y N-yodosuccinimida (NIS) (véase, S. M. Maddox et al., *Org. Lett.* 2015, 17, 1042-1045; R. H. Mitchell et al., *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4733-4735; K. Rajesh et al., *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5867-5869; G. K. S. Prakash et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15770-15776, por ejemplo). Estos agentes también se pueden usar para la introducción de sustituyentes halógeno en otras posiciones del sistema de anillo de pirido[3,4-b]indol, tal como en la posición 6, dependiendo del patrón de sustitución en el respectivo compuesto de partida y las condiciones de reacción. Por ejemplo, los compuestos de fórmula IV se pueden convertir en compuestos de fórmula IIa en los que el grupo X^a es cloro, bromo o yodo, por tratamiento con NCS, NBS o NIS, que juntos se abrevian en la presente memoria como NX^aS, por ejemplo, en un disolvente tal como agua en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C.



15

Igualmente, los compuestos de fórmula IVa, en los que el grupo R^{5a} es cloro, bromo o yodo, se pueden obtener por tratamiento de los compuestos de fórmula V adecuadamente sustituidos con NX^aS, por ejemplo, compuestos de fórmula IVa en los que R^{5a} es cloro, por tratamiento con NCS en agua y ácido clorhídrico.



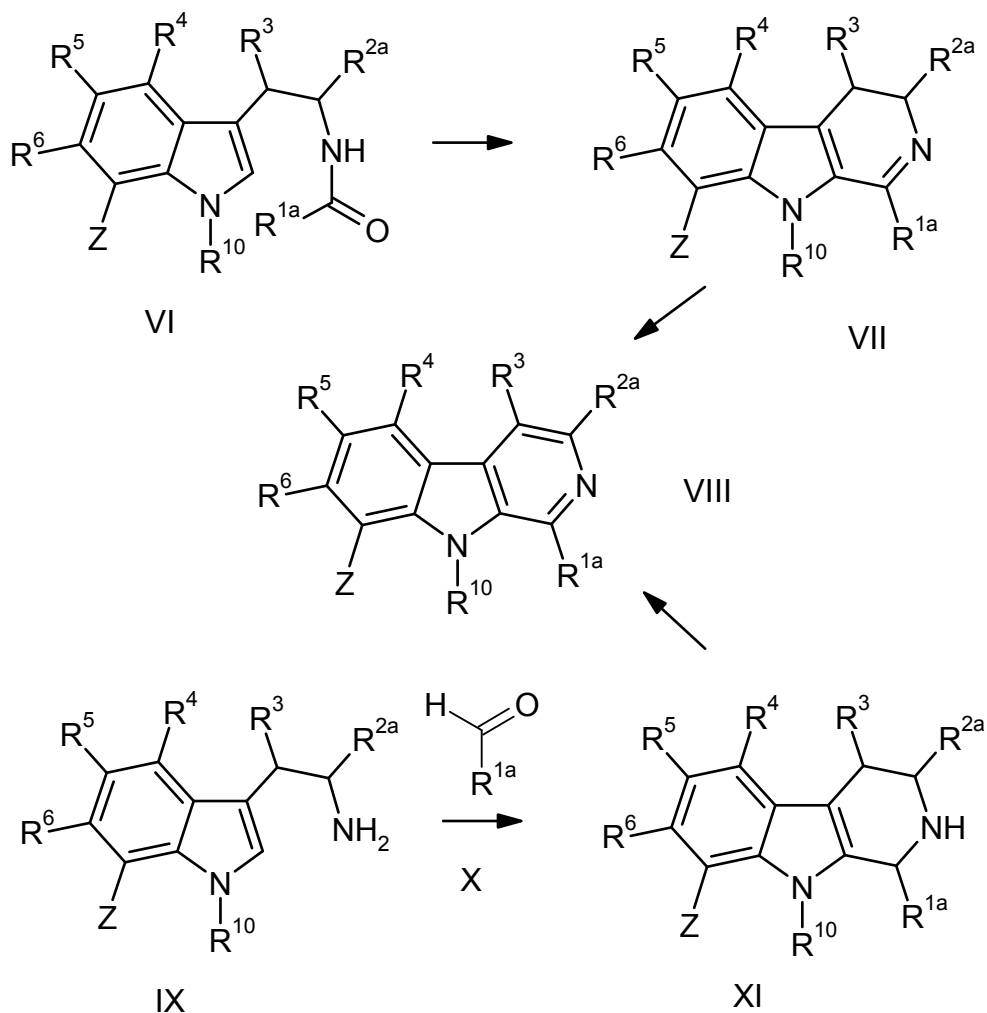
20

Los grupos R^1 a R^6 y R^{10} en el compuesto de fórmula IIa, IV, IVa y V se definen como en el compuesto de fórmula I, y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor. Los compuestos de fórmula IVa en los que R^{5a} es cloro después se pueden convertir, por ejemplo, por tratamiento con NBS o NIS, en compuestos de fórmula IIa en los que R^5 es cloro y X^a es bromo o yodo, los cuales después se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula III para dar compuestos de fórmula I en los que R^5 es cloro, por ejemplo.

Los compuestos de fórmula II y compuestos relacionados útiles para preparar compuestos de fórmula II tales como los compuestos de fórmula IV y V, se pueden preparar de acuerdo con diferentes procedimientos descritos en la bibliografía, o de forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía, y muchos de ellos están disponibles en el comercio como los compuestos harmano (1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol), norharmano (9H-pirido[3,4-b]indol), 6-cloro-9H-pirido[3,4-b]indol, 6-bromo-9H-pirido[3,4-b]indol, 6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol o 6-bromo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol, por ejemplo. Los ejemplos de procedimientos bien conocidos que se pueden usar en la preparación de los compuestos de fórmula II y compuestos relacionados, que empiezan a partir de precursores de indol que a su vez están disponibles a través de varios procedimientos descritos en la bibliografía, son procedimientos que implican ciclación de tipo Bischler-Napieralski o ciclaciones de tipo Pictet-Spengler y la ciclación de derivados de indol que comprenden dos grupos sustituidos con oxo en las posiciones 2 y 3 del sistema de anillo de indol.

A partir de derivados de indol adecuadamente sustituidos de fórmula VI que llevan un resto 2-acilamino-etilo opcionalmente sustituido en la posición 3 del sistema de anillos del indol, se pueden obtener compuestos de fórmula VII en una ciclación de tipo Bischler-Napieralski por tratamiento con oxicloruro de fósforo (tricloruro de fosforilo) o una mezcla de oxicloruro de fósforo y pentóxido de fósforo a temperaturas elevadas, tal como a temperaturas de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C, por ejemplo a aproximadamente 80 °C, en un disolvente inerte como un hidrocarburo como benceno o un nitrilo como acetonitrilo o sin un disolvente. Los compuestos de fórmula VII después se oxidan o deshidrogenan a los compuestos de fórmula VIII, por ejemplo, por tratamiento con nitrobenceno a temperaturas elevadas, tal como a aproximadamente temperatura de reflujo, o por tratamiento con dicromato potásico en un disolvente tal como agua y ácido acético

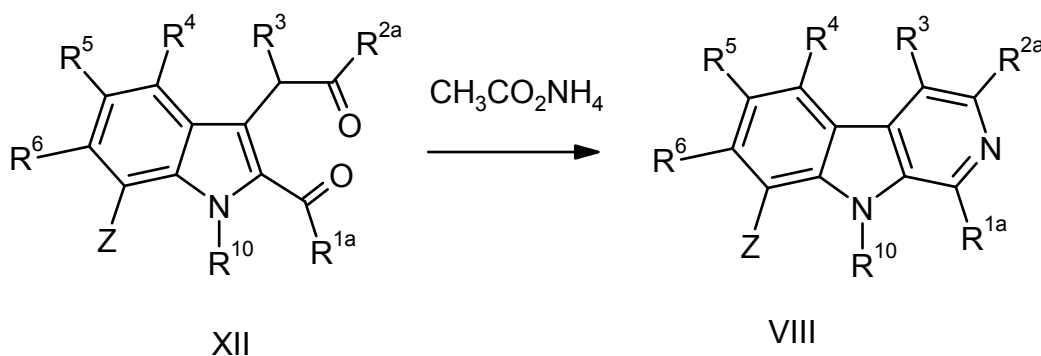
a temperaturas elevadas, tal como a aproximadamente temperatura de reflujo del disolvente.



A partir de derivados de indol adecuadamente sustituidos de fórmula IX que llevan
5 un resto 2-amino-etilo opcionalmente sustituido en la posición 3 del sistema de
anillos del indol, y aldehídos de fórmula X, se pueden obtener los compuestos de
fórmula XI en una ciclación de tipo Pictet-Spengler, por ejemplo, en condiciones
ácidas tales como en agua en presencia de ácido sulfúrico a temperaturas
elevadas, tal como a aproximadamente 65 °C, o en un alcohol tal como etanol, en
10 presencia de ácido clorhídrico a temperaturas elevadas, tal como a
aproximadamente temperatura de reflujo del disolvente (véase, E. D. Cox et al.,
Chem. Rev. 1995, 95, 1797-1842, por ejemplo). Los compuestos de fórmula XI
después se oxidan o deshidrogenan a los compuestos de fórmula VIII, por ejemplo,
por tratamiento con dicromato potásico en un disolvente tal como agua y ácido
15 acético a temperaturas elevadas, tal como a aproximadamente temperatura de

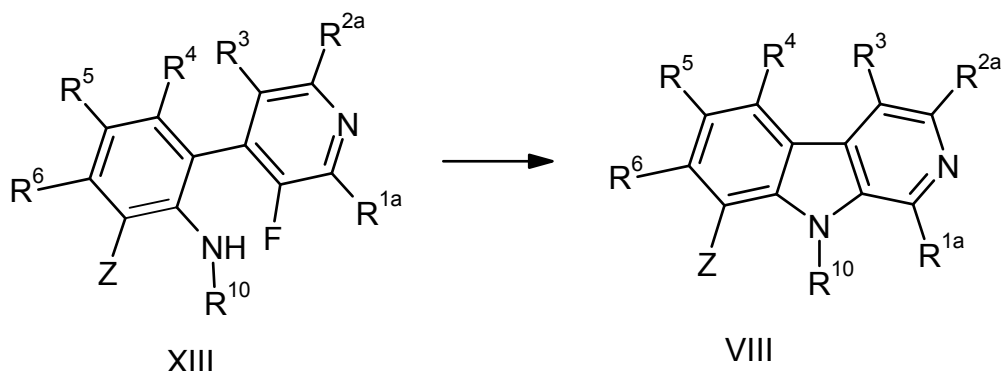
reflujo del disolvente, o por tratamiento con paladio en un disolvente tal como xileno a temperaturas elevadas, tal como a aproximadamente temperatura de reflujo del disolvente.

En otro procedimiento sintético para los compuestos de fórmula II y compuestos relacionados, derivados de indol adecuadamente sustituidos de fórmula XII, que se pueden obtener por acilación de derivados de indol que llevan un grupo 2-oxo-etilo opcionalmente sustituido en la posición 3 del sistema de anillos de indol con un agente de acilación en presencia de un catalizador tal como cloruro de cinc, se ciclan a los compuestos de fórmula VIII por tratamiento con una fuente de amoníaco, tal como una sal de amonio tal como acetato de amonio, en un disolvente tal como ácido acético a temperaturas elevadas, tales como a aproximadamente 60 °C.



En un procedimiento sintético adicional, los derivados de anilina de fórmula XIII que llevan un grupo 3-fluoro-piridin-4-ilo en la posición 2, que se pueden obtener, por ejemplo, en condiciones de la reacción de Suzuki u otra reacción de tipo Suzuki en presencia de un catalizador de metal de transición tal como BDFP, a partir de las respectivas 2-bromo-anilina y un 3-fluoro-piridina que llevan en la posición 4 un grupo ácido borónico o grupo éster de ácido borónico cíclico o acíclico definido como el grupo de fórmula (Y-O)₂-B- en los compuestos de fórmula II, se ciclan a los compuestos de fórmula VIII por tratamiento con una base, por ejemplo, un compuesto de metal alcalino tal como una amida como bis(trimetilsilil)amida de litio, en un disolvente tal como un éter como tetrahydrofurano o dioxano a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, o con otro agente de ciclación (véase, P. Rocca et al., *Tetrahedron* 1993, 49, 49-64; P. Rocca et al., *Tetrahedron* 1993, 49, 3325-3342).

54

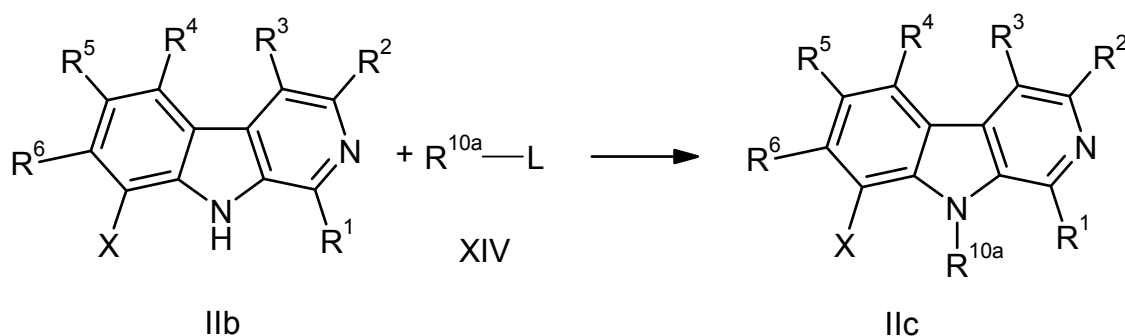


Los grupos R^3 a R^6 y R^{10} en los compuestos de las fórmulas VI, VII, VIII, IX, XI, XII y XIII se definen como en los compuestos de fórmula I, y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor.

- 5 El grupo R^{1a} en los compuestos de las fórmulas VI, VII, VIII, X, XI, XII y XIII se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en una realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 , y en otra realización es hidrógeno y en otra realización es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo alquilo C_1 . El
- 10 grupo R^{2a} en los compuestos de las fórmulas VI, VII, VIII, IX, XI, XII y XIII se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil- (C_1-C_4) -O-C(O)-, en una realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 , y en otra realización
- 15 es hidrógeno y en otra realización es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo alquilo C_1 . El grupo Z en los compuestos de las fórmulas VI, VII, VIII, IX, XI, XII y XIII se selecciona de la serie que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, yodo, hidroxí y alquil- (C_1-C_4) -O-, en una realización de la serie que consiste en hidrógeno, cloro, bromo y yodo, en otra realización de la serie que consiste en hidrógeno, bromo y yodo, en otra realización de la serie que consiste en cloro, bromo y yodo, en otra
- 20 realización de la serie que consiste en bromo y yodo, en otra realización de la serie que consiste en hidroxí y alquil- (C_1-C_4) -O-, en otra realización es hidrógeno, y en otra realización es bromo. Los compuestos de fórmula VIII en los que Z es cloro, bromo o yodo, son compuestos de las fórmulas II y IIa que se pueden usar en la
- 25 reacción con compuestos de fórmula III para dar compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula VIII en la que Z es hidrógeno, se pueden convertir en compuestos de las fórmulas II y IIa, que se pueden usar en la reacción con compuestos de fórmula III para dar compuestos de fórmula I, por halogenación

como se ha indicado antes. Los compuestos de fórmula VIII en la que Z es alquil-
(C₁-C₄)-O-, se pueden convertir en compuestos de fórmula VIII en la que Z es
hidroxi, en condiciones convencionales para la escisión de éteres de alquilo, por
ejemplo, por tratamiento con tribromuro de boro. Los compuestos de fórmula VIII en
la que Z es hidroxi se pueden convertir en condiciones convencionales en
compuestos de fórmula II en la que el grupo X es un grupo sulfonyloxi, por ejemplo,
un grupo trifluorometanosulfonyloxi que se puede introducir por tratamiento del
compuesto de fórmula VIII con anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico, y el
compuesto de fórmula II obtenido se puede usar en la reacción con los compuestos
de fórmula III para dar compuestos de fórmula I.

Como se ha mencionado antes, el grupo R¹⁰ en los compuestos de las fórmulas II,
IIa, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XII y XIII se define como en los compuestos de
fórmula I, y además pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida
o en forma de un grupo precursor, y por lo tanto, pueden ser hidrógeno, o pueden
ser distintos de hidrógeno y ser un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido,
grupo alqueno (C₂-C₆), grupo alquino (C₂-C₆) y grupo cicloalquilo (C₃-C₇)
opcionalmente sustituido. Los grupos R¹⁰ que son distintos de hidrógeno, pueden
estar presentes en el compuesto de partida para la síntesis de un compuesto de
fórmula I, o se pueden introducir en cualquier etapa en el transcurso de la síntesis,
por ejemplo, en un compuesto de fórmula II, IIa, IV, IVa, V u VIII, así como en un
compuesto final de fórmula I de acuerdo con la invención, por reacción del
respectivo compuesto en el que R¹⁰ es hidrógeno con un compuesto electrófilo de
fórmula XIV, por ejemplo, un agente alquilante si se va a introducir un grupo alquilo
opcionalmente sustituido que representa R¹⁰, como se ilustra por el ejemplo de un
compuesto de fórmula IIb, que es un compuesto de fórmula IIa en la que R¹⁰ es
hidrógeno y se puede convertir por reacción con un compuesto de fórmula XIV en
un compuesto de fórmula IIc.



Los grupos R¹ a R⁶ y X en los compuestos de las fórmulas IIb y IIc se definen como en los compuestos de fórmula IIa. El grupo R^{10a} en los compuestos de las fórmulas IIc y XIV se selecciona de la serie que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₇), en donde el alquilo está no sustituido o
5 sustituido con 1 o 2 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), Het, ciano y alquil-(C₁-C₄)-O-, en donde todos los grupos cicloalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄). El grupo L en los compuestos de fórmula XIV es un grupo lábil que se puede
10 sustituir mediante un nucleófilo, tal como halógeno seleccionado de la serie que consiste en cloro, bromo y yodo, o un grupo sulfonyloxi como metanosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi o 4-toluenosulfonyloxi, por ejemplo. La reacción de los compuestos de fórmula IIb y compuestos de las fórmulas I, II, IV, IVa, V u VIII en la que R¹⁰ es hidrógeno, con compuestos de fórmula XIV, se puede llevar a cabo en
15 condiciones convencionales para la reacción de compuestos electrófilos tales como agentes alquilantes, por ejemplo, con heterociclos con nitrógeno y otros compuestos con nitrógeno, en los que un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno se sustituye por un grupo tal como un grupo alquilo, por ejemplo. De forma favorable, dichas reacciones se llevan a cabo en presencia de una base, tal
20 como un hidruro de metal alcalino como hidruro sódico o un alcóxido de metal alcalino como etóxido sódico o terc-butóxido sódico o un carbonato de metal alcalino como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente inerte, tal como una amida como la dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona o una cetona como acetona o butan-2-ona o un éter como tetrahidrofurano o dioxano, a
25 temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C. En una realización, la reacción de un compuesto de fórmula IIb o un compuesto de las fórmulas I, II, IV, IVa, V o VIII en las que R¹⁰ es hidrógeno, con un compuesto de fórmula XIV, se lleva a cabo en presencia de un carbonato de metal alcalino
30 carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente como dimetilformamida a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

En otro procedimiento un compuesto de fórmula I se prepara por modificación química o introducción o transformación de grupos funcionales, de un compuesto que se ha preparado a partir de un compuesto de fórmula II y un compuesto de
35 fórmula III, como se ha descrito antes. El compuesto que se modifica químicamente

puede ser un compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención, así como un compuesto que no está cubierto por la definición de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención. Dichas modificaciones químicas se pueden llevar a cabo en el resto G-E-A- o en los grupos R¹ a R⁶ y R¹⁰, por ejemplo.

- 5 Dichas modificaciones químicas también se pueden llevar a cabo en otra etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, en compuestos de fórmula II.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico en presencia de un agente activante, tal como carbodiimida o un N,N'-carbonildiazol
10 u otro reactivo de acoplamiento habitual, o con un derivado de ácido carboxílico reactivo tal como un cloruro de ácido carboxílico para dar un grupo aciloxi, es decir, un grupo éster de ácido carboxílico. Un grupo hidroxilo se puede eterificar por alquilación con un compuesto halogenado, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como un hidruro de metal alcalino como hidruro sódico o
15 un carbonato de metal alcalino como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente inerte tal como una amida como dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona o una cetona como acetona o butan-2-ona a temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C, o con el respectivo alcohol en condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de una fosfina como
20 trifenilfosfina o tributilfosfina y un derivado de ácido azodicarboxílico como azodicarboxilato de etilo o azodicarboxilato de diisopropilo en un disolvente inerte tal como un éter, como tetrahidrofurano. Un grupo éter inicialmente presente se puede escindir, por ejemplo, mediante tribromuro de boro o un ácido, y el grupo hidroxilo resultante después se puede convertir en varios otros grupos. Por reacción
25 con un isocianato, un grupo hidroxilo se puede convertir en un éster de ácido carbámico N-sustituido. Por tratamiento con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo o un haluro de fósforo, un grupo hidroxilo se puede sustituir por un átomo de halógeno.

Los átomos de halógeno se pueden introducir de acuerdo con varios otros
30 procedimientos descritos en la bibliografía. Los átomos de flúor se pueden introducir mediante reactivos tales como trifluoruro de dietilaminoazufre o triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio, por ejemplo, y reactivos similares. Un átomo de halógeno, así como un grupo hidroxilo después de activación por conversión en un grupo lábil reactivo tal como un grupo metanosulfonilo grupo, grupo trifluorometanosulfonilo

- o grupo 4-toluenosulfoniloxi, se puede sustituir por una variedad de grupos, que incluyen grupos tales como grupos ciano, trifluorometilo, pentafluoroetilo, ácido carboxílico, carboxamida, amino, alquilo, arilo o heterocíclico, en una reacción de sustitución, que también se puede catalizar mediante metales de transición tales como con un catalizador de paladio, un catalizador de níquel o un catalizador de cobre. Por intercambio de halógeno/metál, así como por intercambio de hidrógeno/metál, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto organolítico, y posterior reacción con una amplia variedad de electrófilos, se pueden introducir diferentes sustituyentes.
- 10 Un grupo éster de ácido carboxílico o un grupo ciano se puede hidrolizar en condiciones ácidas o condiciones básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ciano se puede hidrolizar parcialmente para dar una amida primaria. Un grupo ácido carboxílico se puede activar o convertir en un derivado reactivo como se ha indicado antes, y hacer reaccionar con un alcohol o una amina o amoníaco para dar
- 15 un éster o amida. Un grupo ácido carboxílico, que se puede haber obtenido por saponificación de un grupo éster, se puede convertir en un átomo de hidrógeno por descarboxilación, por ejemplo, calentando una sal de metal del ácido carboxílico. Una amida primaria se puede deshidratar para dar un nitrilo. Un grupo ácido carboxílico, grupo éster de ácido carboxílico, grupo aldehído o grupo cetona se
- 20 puede reducir a un alcohol, por ejemplo, con un hidruro complejo, tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro sódico, o hacer reaccionar con un compuesto organometálico tal como un compuesto de Grignard, por ejemplo, para dar un alcohol. Un grupo hidroxí se puede oxidar a un grupo oxo, por ejemplo, mediante un clorocromato de piridinio o reactivo peryodinano de Dess-Martin.
- 25 Un grupo amino y un átomo de nitrógeno en el anillo adecuado en un heterociclo se puede modificar en condiciones convencionales para la acilación o sulfonilación, por ejemplo, por reacción con un ácido carboxílico activo o un derivado de ácido carboxílico reactivo, como un cloruro o anhídrido de ácido carboxílico, o un cloruro de sulfonilo. Un grupo amino y un átomo de nitrógeno en el anillo adecuado en un
- 30 heterociclo se puede alquilar por reacción con halogenuros de alquilo opcionalmente sustituido como cloruros, bromuros o yoduros o compuestos sulfoniloxi como toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi, en general en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro sódico o terc-butóxido potásico, por ejemplo, o por aminación

reductora de compuestos carbonílicos en presencia de un reactivo de reducción hidruro complejo. Un grupo nitro se puede reducir a un grupo amino con diferentes agentes de reducción, tales como sulfuros, ditionitos, hierro, hidruros complejos o por hidrogenación catalítica. Un grupo ciano y un grupo carboxamida se pueden reducir a un grupo metilo sustituido con amino. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico se puede oxidar con peróxido como peróxido de hidrógeno o un perácido, para dar un resto sulfóxido (S(O)) o un resto sulfona (S(O)₂).

Todas dichas reacciones útiles para preparar los compuestos de fórmula I son conocidas por sí mismas, y se pueden llevar a cabo de una forma familiar para un experto en la técnica de acuerdo con, o de forma análoga a procedimientos que se describen en la bibliografía convencional, por ejemplo en Houben-Weilo, "Methods of Organic Chemistry", Thieme; o "Organic Reactions", John Wiley & Sons; o R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, y las referencias citadas en los mismos. Como se aplica en general y conoce el experto en la técnica, en algunos casos puede ser necesario adaptar específicamente las condiciones de reacción o elegir reactivos específicos de una variedad de reactivos que se pueden usar en principio en una reacción, o de lo contrario tomar medidas específicas para lograr una conversión deseada, por ejemplo, para usar técnicas de grupos de protección.

En el transcurso de la preparación de los compuestos de fórmula I, en general puede ser ventajoso o necesario, con el fin de reducir o prevenir reacciones indeseadas o reacciones secundarias en una etapa de síntesis, bloquear los grupos funcionales temporalmente para proteger los grupos adecuados del problema de síntesis específico, o tenerlos presentes, o introducirlos, en forma de grupos protectores, y más tarde convertirlos en los grupos funcionales deseados. Esto se aplica a todas las reacciones en el transcurso de la síntesis de los compuestos de fórmula I, incluyendo la síntesis de los compuestos intermedios y la síntesis de compuestos de partida y de unidades estructurales. Dichas estrategias son bien conocidas para un experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en P. G. M. Wuts y T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons. Los ejemplos de grupos precursores son grupos ciano y grupos nitro. Como ya se ha mencionado, un grupo ciano en una etapa posterior se puede transformar por hidrólisis en un derivado de ácido carboxílico o por reducción

en un grupo aminometilo, y un grupo nitro se puede transformar por reducción, como hidrogenación catalítica, en un grupo amino. Los ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo, por ejemplo éteres de bencilo de compuestos hidroxilo y ésteres de bencilo de ácidos carboxílicos, de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo, por ejemplo ésteres de terc-butilo de ácidos carboxílicos, o éteres de terc-butilo de grupos hidroxilo, de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo, por ejemplo, éster y amidas de compuestos hidroxilo y compuestos amino, que se pueden escindir de nuevo por hidrólisis ácida o básica, o grupos protectores alcóxicarbonilo, por ejemplo, derivados de terc-butoxicarbonilo de compuestos amino, que se pueden escindir de nuevo por tratamiento con ácido trifluoroacético.

En todos los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula I, el tratamiento de la mezcla de reacción y la purificación del producto se lleva a cabo de acuerdo con métodos habituales conocidos para el experto en la técnica que incluyen, por ejemplo, inactivación de la mezcla de reacción con agua, ajuste de un determinado pH, precipitación, extracción, secado, concentración, cristalización, destilación y cromatografía. Como ejemplos adicionales de métodos que se pueden aplicar en la síntesis de los compuestos de fórmula I, se pueden mencionar la ayuda con microondas para acelerar, facilitar o permitir reacciones, y técnicas de separación como cromatografía líquida de alta presión (HPLC) preparativa, que se puede usar para separar mezclas de isómeros que se pueden encontrar en una reacción. También para la caracterización de los productos, se usan métodos habituales tales como RMN, UV, IR y espectroscopía de masas.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida y compuestos intermedios que se encuentran en la síntesis de los compuestos de fórmula I, que incluye los compuestos de las fórmulas II, IIa, IIb, IIc, III, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, XI, XII, XIII y XIV, en donde los grupos R^1 a R^6 , R^{1a} , R^{2a} , R^{5a} , R^{10a} , L, X, X^a , Y y Z se definen como antes, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, y sus sales, y su uso como compuestos intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realizaciones y definiciones de números y grupos dados antes con respecto a los compuestos de fórmula I se

aplican de forma correspondiente a dichos compuestos intermedios y de partida. Un objeto de la invención son en particular los nuevos compuestos de partida específicos y compuestos intermedios descritos en la presente memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son un objeto de la invención tanto en la forma de compuestos libres como en la forma de sus sales, y si se describe una sal específica, adicionalmente en forma de esta sal específica.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, estimulan la condrogénesis y la formación de cartílago e inducen la formación de componentes de la matriz del cartílago articular y de factores de transcripción SOX, en particular SOX-5, SOX-6 y SOX-9, y son útiles como fármacos activos en afecciones patológicas en las que la condrogénesis o formación de cartílago disminuye o es inadecuada, o se desea la estimulación de la condrogénesis o formación de cartílago o inducción de la formación de componentes de la matriz del cartílago articular o factores de transcripción SOX, tal como en el tratamiento o profilaxis de la osteoartritis y otras enfermedades mencionadas antes o más adelante. La actividad de los compuestos de fórmula I se puede determinar en los ensayos descritos más adelante o en otros ensayos in vitro, ex vivo o in vivo, y modelos conocidos para el experto en la técnica. Para permitir la comparación de las actividades de los compuestos determinadas en diferentes experimentos, dada la variación biológica natural de la respuesta condrogénica entre diferentes experimentos, en la determinación de la actividad de los compuestos en ensayos tales como los descritos más adelante, se incluye en todos los experimentos un compuesto de referencia interna en una concentración constante, y la actividad de los compuestos, tal como inducción de colágeno de tipo II o inducción de proteoglucanos, se calcula en porcentaje con respecto al compuesto de referencia interna en su concentración. Como compuesto de referencia interna se puede usar cualquier compuesto activo, por ejemplo, el compuesto 1-metil-8-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenoxi]-4,5-dihidro-1H-tieno[3,4-g]indazol-6-carboxamida conocido como TD-198946 (F. Yano et al., *Ann. Rheum. Dis.* 2013, 72, 748-753), o un compuesto de la presente invención, tal como el compuesto del ejemplo 28, por ejemplo.

Debido a sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento de todos los trastornos en cuya evolución está

implicada una condrogénesis o formación de cartílago o nivel de factores de transcripción SOX reducidos o insuficientes, que incluyen, por ejemplo, las indicaciones descritas en la introducción de la presente solicitud. La invención se refiere en particular al uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de trastornos degenerativos de las articulaciones y cambios articulares degenerativos que incluyen la osteoartritis, osteoartritis primaria, osteoartritis secundaria, osteoartritis erosiva de las manos asociada con la edad, osteoartrosis, artritis reumatoide, síndromes de mala alineación de las articulaciones, espondilosis, condrólisis después de traumatismo de articulación o inmovilización prolongada de la articulación después de lesiones de menisco o rótula o desgarros de ligamentos y enfermedades degenerativas del disco; cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios; dolor que incluye dolor agudo como dolor después de lesiones y dolor posoperatorio y dolor crónico como el dolor asociado con enfermedades musculoesqueléticas crónicas, dolor lumbar, dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide y dolor asociado con inflamación; trastornos crónicos del sistema locomotor tales como artritis aguda y crónica inflamatoria, inmunológica o metabólicamente relacionada, artropatías, mialgias y alteraciones del metabolismo óseo; trastornos del tejido conectivo tales como colagenosis, trastornos de cicatrización de heridas; por ejemplo. El tratamiento de enfermedades tales como trastornos degenerativos articulares, cambios del cartílago degenerativos, osteoartritis, síndromes de mala alineación de articulaciones o enfermedades degenerativa del disco, por ejemplo, se puede llevar a cabo en diferentes articulaciones que incluyen la rodilla, cadera, hombro, codo y articulaciones de las manos y articulaciones intervertebrales, e incluye también el aspecto de la regeneración del cartílago o de un menisco en una regeneración de articulación y del disco intervertebral, respectivamente.

El tratamiento de enfermedades, debe entenderse en la presente memoria, como que en general significa tanto la terapia de cambios patológicos existentes y mal funcionamientos del organismo o de síntomas existentes, con el objetivo de reducir, aliviar o curar en un sujeto que lo necesite, como la profilaxis o prevención de cambios patológicos o mal funcionamientos del organismo o de síntomas en un sujeto susceptible a los mismos y que necesite dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de prevenir o suprimir su aparición o atenuar en el caso de que aparezca. En una realización de la invención, el tratamiento de enfermedades es la terapia de cambios patológicos o mal funcionamientos, en otra realización, es la profilaxis o

prevención de cambios patológicos o mal funcionamientos. El tratamiento de enfermedades se puede producir tanto en casos agudos como en casos crónicos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar, por I tanto, en animales, en particular en mamíferos y específicamente en seres humanos, como un producto farmacéutico o medicamento por sí mismo, o en mezclas entre sí, o en la forma de composiciones farmacéuticas. También son un objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un producto farmacéutico. Un objeto adicional de la presente invención son composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo, en una dosis eficaz para el uso deseado, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes inocuos, o no peligrosos, y opcionalmente uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos.

Un objeto de la presente invención son también los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de las enfermedades mencionadas antes o a continuación, que incluyen el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos degenerativos de las articulaciones, cambios articulares degenerativos, fibrosis, procesos inflamatorios o dolor, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su tratamiento y profilaxis como se ha mencionado antes, o para usar como un estimulador de la condrogénesis o formación de cartílago, o como un inductor de factores de transcripción SOX. Un objeto de la presente invención son también el uso de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas antes y más adelante, que incluye el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo, el tratamiento de trastornos degenerativos de las articulaciones, cambios articulares degenerativos, fibrosis, procesos inflamatorios o dolor, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su tratamiento y profilaxis como se ha mencionado antes, o un medicamento para estimular la condrogénesis o formación de cartílago, o inducir factores de transcripción SOX. Un objeto de la presente invención son también métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas antes o a continuación, que incluyen el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades

mencionadas, por ejemplo, el tratamiento de trastornos degenerativos de las articulaciones, cambios articulares degenerativos, fibrosis, procesos inflamatorios o dolor, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su tratamiento y profilaxis como se ha mencionado antes, y métodos para estimular la condrogénesis o formación de cartílago, o inducir factores de transcripción SOX, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesite. Un objeto de la presente invención es además el compuesto 8-fenil-9H-pirido[3,4-b]indol y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un producto farmacéutico, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden el compuesto 8-fenil-9H-pirido[3,4-b]indol, y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y el compuesto 8-fenil-9H-pirido[3,4-b]indol y sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de las enfermedades mencionadas antes o a continuación, que incluyen el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo, el tratamiento de trastornos degenerativos de las articulaciones, cambios articulares degenerativos, fibrosis, procesos inflamatorios o dolor, en donde el tratamiento de las enfermedades comprende su tratamiento y profilaxis como se ha mencionado antes, o para usar como un estimulador de la condrogénesis o formación de cartílago, o como un inductor de factores de transcripción SOX.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas y medicamentos que los comprenden, se pueden administrar por vía enteral, por ejemplo, por administración oral o rectal en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones, mezclas de aerosoles o supositorios, o por vía parenteral. La administración parenteral se puede llevar a cabo, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarticular, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea, por ejemplo, por inyección o infusión, en forma de soluciones, suspensiones, microcápsulas, implantes o varillas y otras formas galénicas adecuadas. La administración también se puede llevar a cabo por vía tópica, percutánea o transdérmica, por ejemplo, y en otras formas, dependiendo las formas de administración preferidas de las particularidades del caso específico. Para la administración tópica para tejido externo, tal como en la piel o en la boca, se pueden usar formulaciones tales como pomadas, cremas, lociones, tinturas, polvos,

soluciones, suspensiones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden administrar como parches para el contacto cercano, prolongado con la epidermis del receptor. En el caso de pomadas, el principio activo se puede usar con una base de crema parafínica o miscible con el agua, y el principio activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de crema de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de una forma conocida y familiar para el experto en la técnica, mezclando uno o más vehículos y excipientes inorgánicos y/u orgánicos inertes, farmacéuticamente aceptables con uno o más compuestos de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y llevándolos a una forma adecuada para la dosificación y administración, que después se puede usar en medicina humana o medicina veterinaria. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina dura, se puede usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales. Para la producción de cápsulas de gelatina y supositorios, se pueden usar grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, por ejemplo. Para la producción de soluciones, por ejemplo, soluciones para inyección o de emulsiones o jarabes, se puede usar agua, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, por ejemplo, y para la producción de microcápsulas, implantes o varillas, se pueden usar, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Las composiciones farmacéuticas normalmente contienen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La cantidad del principio activo de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las composiciones farmacéuticas normalmente es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, por dosis unitaria. Dependiendo del tipo de composición farmacéutica y otras particularidades del caso específico, la cantidad se puede desviar de las indicadas.

Además de los principios activos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y de los vehículos o sustancias soporte, las composiciones farmacéuticas pueden contener excipientes, o auxiliares o aditivos, tales como, por

ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizadores, espesantes, diluyentes, sustancias de tamponamiento, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En el caso de que una composición farmacéutica contenga dos o más compuestos de fórmula I, la selección de los compuestos individuales puede dirigirse a un perfil farmacológico general de la composición farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto muy potente con una duración de la acción más corta, se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de mejor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de los sustituyentes en los compuestos de fórmula I, permite un mayor control frente a las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los compuestos y por lo tanto permite la selección de dichos compuestos deseados.

Cuando se usan los compuestos de fórmula I en el tratamiento de enfermedades, la dosis puede variar dentro de amplios límites y, como es habitual y es conocido para el médico, debe adecuarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se va a tratar, del modo administración y posología, o de si se trata una afección aguda o crónica o si se lleva a cabo la profilaxis. Se puede establecer una dosis adecuada usando procedimientos clínicos conocidos para el experto en la técnica. En general, en el caso de una administración diaria, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, tal como de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en cada caso en mg por kg de peso corporal. La dosis diaria se puede dividir, en particular, en el caso de administración de cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo 2, 3 o 4. En el caso de administración intraarticular, que normalmente se lleva a cabo en intervalos de tiempo más largos, tal como cada semana o dos semanas o mensual, por ejemplo, la dosis por administración en general es de aproximadamente 0,1 mg por articulación a aproximadamente 100 mg por articulación, por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg por articulación a aproximadamente 50 mg por articulación, tal como de

aproximadamente 1 mg por articulación a aproximadamente 75 mg por articulación. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse de la dosis indicada hacia arriba o hacia abajo.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como patrones o
5 compuestos de referencia en pruebas o ensayos que implican condrogénesis o inducción de factores de transcripción SOX. Para dicho uso, por ejemplo, en investigación farmacéutica, los compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede usar como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un
10 compuesto con actividad desconocida. Además, los compuestos de fórmula I se pueden usar como compuestos intermedios de síntesis para preparar otros compuestos, en particular otros compuestos farmacéuticamente activos, que se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula I por introducción de sustituyentes o modificación de grupos funcionales, por ejemplo.

15 EJEMPLOS

Las abreviaturas usadas se explican a continuación o corresponden a convenios habituales.

ACN	acetonitrilo
BDPF	complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y 20 diclorometano
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
25 FA	ácido fórmico
HEP	n-heptano
MeOH	metanol
RT	tiempo de retención
TFA	ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

Cuando compuestos de ejemplo que contiene un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) preparativa en material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente era una mezcla de gradiente de agua y acetonitrilo que contenía un ácido tal como ácido trifluoroacético, normalmente se obtuvieron en parte o completamente en forma de sus sales de adición de ácido tal como la sal del ácido trifluoroacético, dependiendo de los detalles del tratamiento tales como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los encabezamientos de los ejemplos y las fórmulas estructurales, en general no se especifica dicho componente de ácido trifluoroacético de un compuesto de ejemplo, así como el componente ácido de otras sales de adición de ácido como hidroclouros, por ejemplo, en cuya forma se han aislado parte de los compuestos de ejemplo.

Las reacciones en general se llevaron a cabo en atmósfera de argón como gas protector. Los disolventes tales como diclorometano, etanol, dimetilformamida, metanol, tetrahidrofurano y similares, en general se usaron como disolventes secos disponibles en el mercado. "Temperatura ambiente" significa una temperatura de 20 °C a 25 °C. Se llevaron a cabo reacciones con irradiación de microondas en un sintetizador de microondas Personal Chemistry Emrys Optimizer en recipientes de capacidades de 0,5 ml a 20 ml. Los disolventes en general se evaporaron a presión reducida a temperaturas en el intervalo de 35 °C a 45 °C en un rotavapor. La cromatografía en gel de sílice se llevó a cabo de forma manual (cromatografía ultrarrápida) o soportada por sistemas de cartuchos semiautomáticos tales como Companion (CombiFlash) o Flashmaster II (Jones Chromatography). Las purificaciones por HPLC RP preparativa en general se llevaron a cabo con columnas de un diámetro de 25 mm o 30 mm y una longitud de 250 mm cargada con gel de sílice RP18 de tamaño de partículas de 10 µm, eluyendo con un gradiente de agua y acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

Los compuestos de ejemplos se caracterizaron en general por HPLC analítica con detección ultravioleta a 220 nm y 254 nm y detección por espectrometría de masas (MS) con ionización por electropulverización (ESI) (acoplamiento LCUV/ESI-MS; LC/MS), y por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ¹H (RMN ¹H). Los análisis por LC/MS se basaron en cromatogramas de UV a 220 nm y 254 nm y

la corriente de iones del espectrómetro de masas a diferentes modos de ionización (p. ej. ESI+, ESI-) con la ayuda de extractos de iones de las masas de iones esperados. Se registraron espectros de RMN de ^1H a 400 MHz o 500 MHz o 600 MHz en DMSO-d_6 como disolvente a 298 K, salvo que se especifique otra cosa. En la caracterización de RMN, se dan los desplazamientos químicos δ (en ppm) y las multiplicidades (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, dd = doblete de dobletes, an. = ancho) y el número de átomos de hidrógeno (H) de los picos. En la caracterización por LC/MS, se da el método de HPLC especificado a continuación, el tiempo de retención (RT) en minutos, y en general, la relación de masa a carga m/z del pico del ion molecular que representa la masa monoisotópica, o de un ion relacionado que se forma dependiendo del modo de ionización. En el mejor de los casos, el modo de ionización era ionización por electropulverización positiva (ESI+), y se da la relación de masa a carga del ion $[\text{M}+\text{H}]^+$. Cuando no se obtenía pico $[\text{M}+\text{H}]^+$ significativo, se da la relación de masa a carga de otra señal de masa característica tal como $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$ o un ion de un compuesto de adición con una molécula de disolvente o $[\text{M}-\text{H}]^-$, que se formaba dependiendo del modo de ionización, tal como por ionización por electropulverización negativa (ESI-) en el caso de este último ion.

Las particularidades de los métodos de HPLC en la caracterización de LC/MS eran las siguientes.

Método LC1

Columna: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 2 x 50 mm, monolítica; flujo: 2,0 ml/min; eluyente A: agua + 0,05% de TFA, eluyente B: ACN + 0,05% de TFA; gradiente: 98% de A : 2% de B (0,0 min) a 98% de A : 2% de B (0,2 min) a 2% de A : 98% de B (2,4 min) a 2% de A : 98% de B (3,2 min) a 98% de A : 2% de B (3,3 min) a 98% de A : 2% de B (4,0 min)

Método LC2

Columna: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 2 x 50 mm, monolítica; flujo: 2,4 ml/min; eluyente A: agua + 0,05% de TFA, eluyente B: ACN + 0,05% de TFA; gradiente: 98% de A : 2% de B (0,0 min) a 98% de A : 2% de B (0,2 min) a 2% de A : 98% de B (2,4 min) a 2% de A : 98% de B (3,2 min) a 98% de A : 2% de B (3,3 min) a 98% de A : 2% de B (4,0 min)

Método LC3

70

Columna: Waters UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm; flujo: 0,9 ml/min; temperatura 55 °C; eluyente A: agua + 0,05% de FA, eluyente B: ACN + 0,035% de FA; gradiente: 95% de A : 5% de B (0,0 min) a 5% de A : 95% de B (1,1 min) a 5% de A : 95% de B (1,7 min) a 95% de A : 5% de B (1,8 min) a 95% de A : 5% de B (2,0 min)

Método LC4

Columna: Waters UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm; flujo: 0,9 ml/min; temperatura 55 °C; eluyente A: agua + 0,05% de FA, eluyente B: ACN + 0,035% de FA; gradiente: 95% de A : 5% de B (0,0 min) a 5% de A : 95% de B (2,0 min) a 5% de A : 95% de B (2,6 min) a 95% de A : 5% de B (2,7 min) a 95% de A : 5% de B (3,0 min)

Método LC5

Columna: Waters UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm; flujo: 0,9 ml/min; temperatura 55 °C; eluyente A: agua + 0,05% de FA, eluyente B: ACN + 0,035% de FA; gradiente: 98% de A : 2% de B (0,0 min) a 5% de A : 95% de B (2,0 min) a 5% de A : 95% de B (2,6 min) a 98% de A : 2% de B (2,7 min) a 98% de A : 2% de B (3,0 min)

Método LC6

Columna: Waters UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm; flujo: 0,9 ml/min; temperatura 55 °C; eluyente A: agua + 0,1% de FA, eluyente B: ACN + 0,08% de FA; gradiente: 95% de A : 5% de B (0,0 min) a 5% de A : 95% de B (1,1 min) a 5% de A : 95% de B (1,7 min) a 95% de A : 5% de B (1,8 min) a 95% de A : 5% de B (2,0 min)

Método LC7

Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 2,5 µm; flujo: 1,6 ml/min; temperatura 30 °C; eluyente A: agua + 0,1% de FA, eluyente B: ACN + 0,08% de FA; gradiente: 97% de A : 3% de B (0,0 min) a 2% de A : 98% de B (18,0 min) a 2% de A : 98% de B (19,0 min) a 97% de A : 3% de B (19,5 min) a 97% de A : 3% de B (20,0 min)

Método LC8

Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 2,5 µm; flujo: 1,3 ml/min; temperatura 30 °C; eluyente A: agua + 0,1% de FA, eluyente B: ACN + 0,1% de FA; gradiente:

97% de A : 3% de B (0,0 min) a 40% de A : 60% de B (3,5 min) a 2% de A : 98% de B (4,0 min) a 2% de A : 98% de B (5,0 min) a 97% de A : 3% de B (5,2 min) a 97% de A : 3% de B (6,5 min)

Método LC9

- 5 Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 2,5 µm; flujo: 1,7 ml/min; temperatura 50 °C; eluyente A: agua + 0,05% de TFA, eluyente B: ACN + 0,05% de TFA; gradiente: 95% de A : 5% de B (0,0 min) a 95% de A : 5% de B (0,2 min) a 5% de A : 95% de B (2,4 min) a 5% de A : 95% de B (3,5 min) a 95% de A : 5% de B (3,6 min) a 95% de A : 5% de B (4,5 min)

10 Método LC10

Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 2,5 µm; flujo: 1,3 ml/min; eluyente A: agua + 0,05% de TFA, eluyente B: ACN + 0,05% de TFA; gradiente: 95% de A : 5% de B (0,0 min) a 95% de A : 5% de B (0,3 min) a 5% de A : 95% de B (3,5 min) a 5% de A : 95% de B (4,0 min) a 95% de A : 5% de B (4,5 min)

15 Método LC11

Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 2,1 x 33 mm, 4,0 µm; flujo: 1,0 ml/min; eluyente A: agua + 0,05% de TFA, eluyente B: ACN + 0,05% de TFA; gradiente: 98% de A : 2% de B (0,0 min) a 98% de A : 2% de B (1,0 min) a 5% de A : 95% de B (5,0 min) a 5% de A : 95% de B (6,25 min)

20 Método LC12

Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 2,1 x 33 mm, 4,0 µm; flujo: 0,9 ml/min; eluyente A: agua + 0,05% de TFA, eluyente B: MeOH + 0,05% de TFA; gradiente: 98% de A : 2% de B (0,0 min) a 98% de A : 2% de B (1,0 min) a 5% de A : 95% de B (5,0 min) a 5% de A : 95% de B (6,25 min)

25 Método LC13

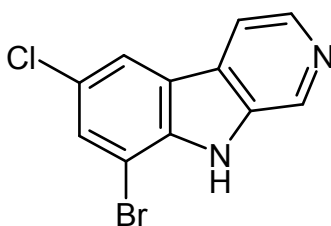
Columna: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 10 mm, 3,0 µm; flujo: 1,1 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + 0,05% de TFA, eluyente B: ACN; gradiente: 93% de A : 7% de B (0,0 min) a 5% de A : 95% de B (1,2 min) a 5% de A : 95% de B (1,4 min) a 93% de A : 7% de B (1,45 min)

30 Método LC14

Columna: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 10 mm, 3,0 μ m; flujo: 1,1 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + 0,05% de TFA, eluyente B: ACN; gradiente: 93% de A : 7% de B (0,0 min) a 5% de A : 95% de B (1,0 min) a 5% de A : 95% de B (1,45 min) a 93% de A : 7% de B (1,5 min)

5 Procedimientos de ejemplos para la síntesis de compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1. 8-Bromo-6-cloro-9H-pirido[3,4-b]indol



a) 6-Chloro-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió N-clorosuccinimida (9,78 g, 73,29 mmol) en porciones con exclusión de luz a una disolución de hidroclicuro de norharmano (10,0 g, 48,86 mmol) en agua (100 ml) y ácido clorhídrico 1 M (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente durante 2 h con enfriamiento en hielo (0 °C a 5 °C). Después de dilución con agua (50 ml), el precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó en una cámara de secado. Se obtuvieron 7,1 g (76%) del compuesto del título.

LC/MS (Método LC10): RT = 2,26 min; m/z = 203,1 [M+H]⁺

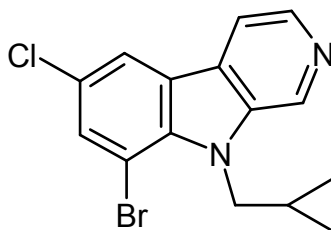
b) 8-Bromo-6-cloro-9H-pirido[3,4-b]indol

Se puso 6-cloro-9H-pirido[3,4-b]indol (0,5 g, 2,09 mmol) en agua (10 ml) y ácido clorhídrico 1 M (10 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (0,37 g, 2,09 mmol) en porciones con exclusión de luz. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 días la conversión del producto se había completado, como se muestra por el seguimiento de la reacción por LC/MS. El precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó en una cámara de secado para dar 642 mg del compuesto del título en forma de su sal de hidroclicuro.

LC/MS (Método LC10): RT = 2,16 min; m/z = 281,0 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 2. 8-Bromo-6-cloro-9-ciclopropilmetil-9H-pirido[3,4-b]indol

73



a) 6-Cloro-9-ciclopropilmetil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se puso 6-cloro-9H-pirido[3,4-b]indol (2,0 g, 9,87 mmol) en DMF (40 ml) y se trató con carbonato de cesio (8,04 g, 24,68 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (1,33 g, 0,965 ml, 9,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron, y el disolvente se separó a presión reducida. Se obtuvieron 2,5 g (99%) del compuesto del título.

LC/MS (Método LC6): RT = 0,93 min; m/z = 257,2 [M+H]⁺

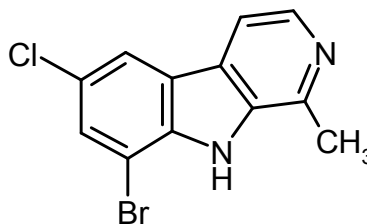
b) 8-Bromo-6-cloro-9-ciclopropilmetil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se puso 6-cloro-9-(ciclopropilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indol (0,5 g, 1,94 mmol) en agua (4,78 ml) y ácido clorhídrico 1 M (4,78 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (0,52 g, 2,92 mmol) en porciones con exclusión de luz. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió N-bromosuccinimida (0,52 g, 2,92 mmol) adicional y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, cuando el seguimiento de la reacción mostró la conversión completa al producto. La mezcla se extrajo con EA (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se agitaron con disolución saturada de cloruro sódico, la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se filtró, y el disolvente se separó a presión reducida. Se obtuvieron 516 mg de producto bruto, que se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron, y el residuo se liofilizó para dar 169 mg (19%) del compuesto del título en forma de su sal con ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC6): RT = 1,21 min; m/z = 334,9 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 3. 8-Bromo-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

74



a) 6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió N-clorosuccinimida (1,92 g, 54,32 mmol) en porciones con exclusión de luz a una disolución de harmano (2,50 g, 13,72 mmol) en agua (60 ml) y ácido clorhídrico 1 M (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente durante 2 h con enfriamiento en hielo (0 a 5 °C). El seguimiento de la reacción por LC/MS mostró la conversión completa al producto. El precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a 50 °C en una cámara de secado para dar 2,2 g (64%) del compuesto del título en forma de su hidrocloreuro.

LC/MS (Método LC10): RT = 2,35 min; m/z = 217,0 [M+H]⁺

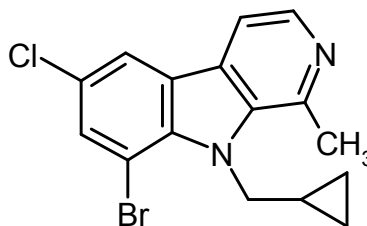
b) 8-Bromo-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se puso hidrocloreuro del 6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (10,00 g, 39,51 mmol) en agua (250 ml) y ácido clorhídrico 1 M (250 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (7,03 g, 39,51 mmol) en porciones con exclusión de luz. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió N-bromosuccinimida (0,52 g, 2,92 mmol) adicional y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El seguimiento de la reacción mostró la conversión completa al producto, y se había formado un precipitado amarillo pálido fino. Después de enfriar durante 2 h en hielo-agua, el precipitado se separó por filtración con succión y se secó a peso constante a 45 °C a presión reducida para dar 13,00 g (99%) del compuesto del título en forma de su hidrocloreuro.

LC/MS (Método LC11): RT = 2,52 min; m/z = 295,1 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 4. 8-Bromo-6-cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

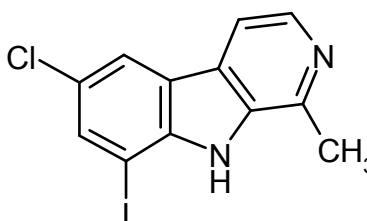
75



Se puso 8-bromo-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (4,22 g, 12,71 mmol) en DMF (40 ml) y se trató con carbonato de cesio (10,35 g, 31,78 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (1,72 g, 12,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El seguimiento de la reacción por LC/MS mostró la conversión completa al producto. La mezcla se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron, y el disolvente de separó a presión reducida. Se obtuvieron 4,2 g de producto bruto, que se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se juntaron y se concentraron y el residuo se liofilizó para dar 2,22 g (50%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC6): RT = 1,13 min; m/z = 349,0 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 5. 6-Cloro-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol



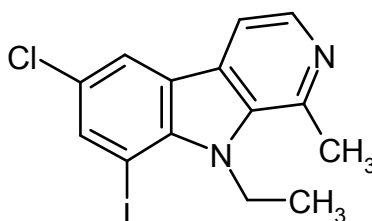
a) 6-Cloro-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió ácido fosfórico al 85% (155 ml) al hidrocloreuro del 6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (13,1 g). Después de agitar durante 30 min, se añadió ácido fosfórico (60 ml) adicional. Después de enfriar a 0 °C se añadió N-yodosuccinimida (12,8 g) en 3 porciones en 6 h. Después de agitar durante 16 h en la oscuridad a temperatura ambiente se añadió N-yodosuccinimida (3,0 g) adicional. Después de agitar durante 24 h la mezcla de reacción se añadió a una mezcla agitada de hielo y agua (600 ml). Después de 30 min el precipitado se separó por filtración y se lavó con hielo-agua. Después se añadió disolución de hidróxido sódico 10 N al filtrado y

el pH se ajustó a 10. El precipitado recién formado se separó por filtración con succión y se combinó con el primer precipitado. Se añadió agua a los precipitados combinados y el pH se ajustó a 9 con disolución de hidróxido sódico 10 N. Después de agitar durante 1 h, el sólido se separó por filtración con succión, se trató con acetona (250 ml) y se separó por filtración con succión de nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces con éter dietílico, y el sólido obtenido se secó a vacío a 38 °C. Después, el sólido se disolvió en MeOH con adición de algo de DMF, y se adsorbió en gel de sílice. Después de separar el disolvente, el gel de sílice se puso en la parte superior de un embudo Büchner cargado con gel de sílice. El gel de sílice primero se lavó con DCM para separar impurezas, y después con una mezcla de DCM y MeOH (20:1). El filtrado de DCM/MeOH se concentró a vacío y el residuo se trató con éter dietílico que contenía algo de acetona. El sólido se separó por filtración con succión y se secó a vacío para dar 10 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC13): RT = 0,74 min; m/z = 343,0 [M+H]⁺

15 Compuesto intermedio 6. 6-Cloro-9-etil-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol



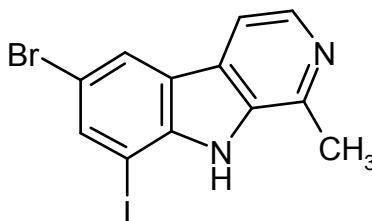
b) 6-Cloro-9-etil-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se disolvió 6-cloro-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (3,00 g, 8,76 mmol) en DMF (25 ml), y se añadieron carbonato de cesio (7,13 g, 21,89 mmol) y yodoetano (858 µl, 10,51 mmol) con agitación. Después de agitar durante 16 h en atmósfera de argón, se añadieron agua y DCM. Después de separación de fases, la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (95:5) para dar 2,1 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC14): RT = 0,87 min; m/z = 371,1 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 7. 6-Bromo-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

77



a) 6-Bromo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se suspendió harmano (2 g) en ácido clorhídrico 2 M (60 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (2,15 g) con agitación. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con disolución de hidróxido sódico 2 N con enfriamiento. Después se añadió EA, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente) para dar 1,69 g del compuesto del título.

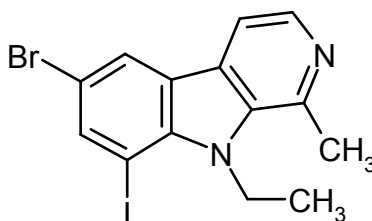
LC/MS (Método LC4): RT = 1,35 min; m/z = 261,1 [M+H]⁺

b) 6-Bromo-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió ácido fosfórico (25 ml) al 6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (1,56 g), seguido de N-yodosuccinimida (1,61 g). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en la oscuridad. Después la mezcla se ajustó a pH 9 con disolución de hidróxido sódico 10 M con enfriamiento. Se añadió EA y se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP/EA (gradiente de 1:0 a 0:1) para dar 1,39 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC8): RT = 3,05 min; m/z = 387,0 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 8. 6-Bromo-9-etil-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

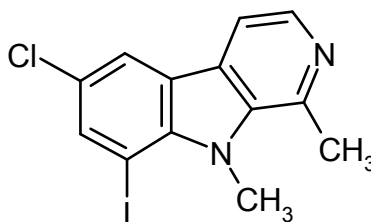


6-Bromo-9-etil-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se disolvió 6-bromo-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (700 mg) en DMF (10 ml), y se añadieron carbonato de cesio (1,47 g) y yodoetano (180 μ l) con agitación. Después de agitar durante 2 h en atmósfera de argón se añadió yodoetano (180 μ l) adicional y se continuó agitando durante 2 h adicionales. Después se añadieron agua y EA. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP/EA (gradiente) para dar 650 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,65 min; m/z = 415,0 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 9. 6-Cloro-8-yodo-1,9-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

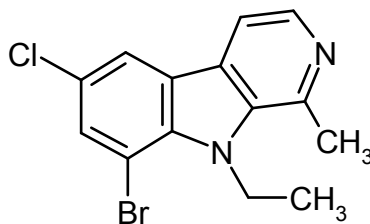


Se disolvió 6-cloro-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (1 g) en DMF (10 ml), y se añadieron carbonato de cesio (2,38 g) y yodometano (220 μ l) con agitación. Después de agitar durante 16 h en atmósfera de argón, se añadieron agua y DCM. Después de separación de fases, la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente) para dar 440 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,38 min; m/z = 357,0 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 10. 8-Bromo-6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

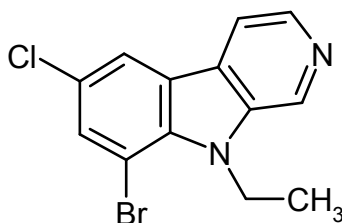
79



El compuesto del título se sintetizó a partir de harmano de forma análoga a la síntesis de los compuestos intermedios 3 y 4 usando bromoetano.

LC/MS (Método LC12): RT = 3,32 min; m/z = 323,0 [M+H]⁺

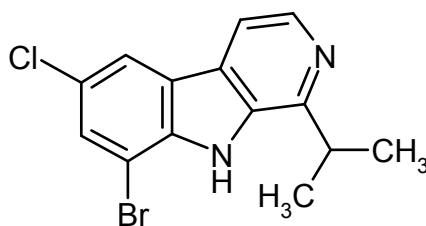
5 Compuesto intermedio 11. 8-Bromo-6-cloro-9-etil-9H-pirido[3,4-b]indol



El compuesto del título se sintetizó a partir de norharmano de forma análoga a la síntesis de los compuestos intermedios 3 y 4 usando bromoetano.

LC/MS (Método LC10): RT = 2,73 min; m/z = 309,0 [M+H]⁺

10 Compuesto intermedio 12. 8-Bromo-6-cloro-1-isopropil-9H-pirido[3,4-b]indol



a) 1-Isopropil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió una cantidad catalítica de paladio sobre carbón (aproximadamente 100 mg) a una disolución de 1-isopropil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (3,00 g, 14 mmol) en xileno (20 ml) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 7 días. El catalizador se separó de la mezcla de reacción mientras estaba caliente por filtración a través de una capa de gel de sílice, la capa de gel de sílice se lavó con una pequeña cantidad de MeOH. Las fases orgánicas combinadas se concentraron

y dieron 2,280 g (77%) del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS (Método LC6): RT = 0,89 min; m/z = 209,1 [M-H]⁻

b) 6-Cloro-1-isopropil-9H-pirido[3,4-b]indol

- 5 Se añadió N-clorosuccinimida (1,74 g, 12,00 mmol) en porciones con exclusión de luz a una disolución de 1-isopropil-9H-pirido[3,4-b]indol (2,28 g, 13,72 mmol) en ácido clorhídrico 2 M (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió N-clorosuccinimida (0,5 g, 3,82 mmol) adicional en porciones, y la mezcla se agitó durante 1 día. El seguimiento de la reacción por LC/MS mostró la
- 10 conversión completa al producto. La mezcla se diluyó agua (200 ml), se neutralizó con disolución acuosa concentrada de hidróxido sódico y se agitó con EA. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar 2,60 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

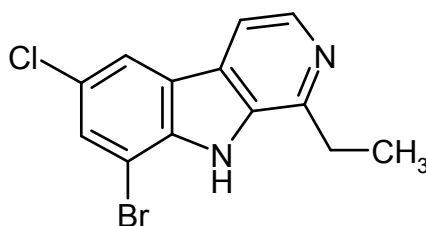
LC/MS (Método LC6): RT = 0,98 min; m/z = 245,1 [M+H]⁺

- 15 c) 8-Bromo-6-cloro-1-isopropil-9H-pirido[3,4-b]indol

- Se añadió N-bromosuccinimida (2,73 g, 15,33 mmol) en porciones con exclusión de luz a una disolución de 6-cloro-1-isopropil-9H-pirido[3,4-b]indol (2,50 g, 10,22 mmol) en ácido clorhídrico 2 M (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El seguimiento de la reacción por LC/MS mostró la conversión
- 20 completa al producto. La mezcla se neutralizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 M y se agitó con EA. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar 3,30 g (cuantitativo) del compuesto del título bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS (Método LC6): RT = 1,06 min; m/z = 323,0 [M+H]⁺

- 25 Compuesto intermedio 13. 8-Bromo-6-cloro-1-etil-9H-pirido[3,4-b]indol

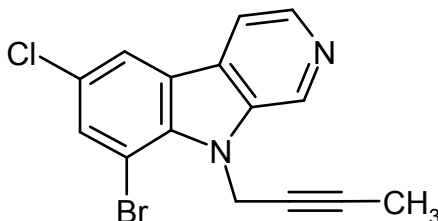


El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-

b]indol de forma análoga a la síntesis del compuesto intermedio 12.

LC/MS (Método LC6): RT = 1,04 min; m/z = 309,0 [M+H]⁺

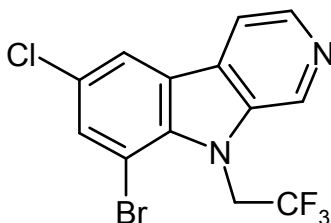
Compuesto intermedio 14. 8-Bromo-9-but-2-inil-6-cloro-9H-pirido[3,4-b]indol



- 5 El 8-bromo-6-cloro-9H-pirido[3,4-b]indol (2,0 g, 7,1 mmol) en DMF (28 ml) se trató con carbonato de cesio (5,79 g, 17,76 mmol) y 1-bromo-but-2-ino (0,95 g, 7,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El seguimiento de la reacción por LC/MS mostró que no había conversión del producto. Se hicieron dos adiciones más de 1-bromo-2-butino, un equivalente cada
- 10 vez, y la mezcla se agitó durante varios días. La mezcla se mezcló con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron, y el disolvente se separó a presión reducida. El producto se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se juntaron y se
- 15 concentraron, y el residuo se liofilizó. Se obtuvieron 809 mg (25%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC8): RT = 3,74 min; m/z = 333,1 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 15. 8-Bromo-6-cloro-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol



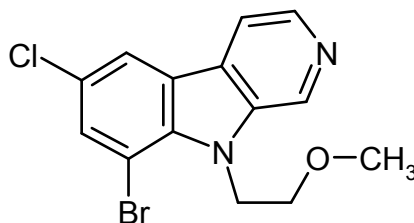
20

El 8-bromo-6-cloro-9H-pirido[3,4-b]indol (5,2 g, 21,75 mmol) en DMF (41 ml) se trató con carbonato de cesio (17,72 g, 54,38 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (5,30 g, 22,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante la noche. El seguimiento de la reacción por LC/MS mostró la conversión completa al producto. La mezcla se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron, y el disolvente de
5 separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, y el residuo se liofilizó. Se obtuvo 1 g (13%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC2): RT = 1,33 min; m/z = 363,0 [M+H]⁺

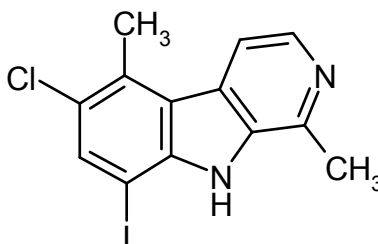
10 Compuesto intermedio 16. 8-Bromo-6-cloro-9-(2-metoxietil)-9H-pirido[3,4-b]indol



El 8-bromo-6-cloro-9H-pirido[3,4-b]indol (1,0 g, 3,55 mmol) en DMF (10 ml) se trató con carbonato de cesio (3,4 g, 17,76 mmol) y éster de 2-bromoetilo y metilo (0,59 g, 4,26 mmol). La mezcla se trató en un baño de ultrasonidos durante 1 h y después
15 se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido se separó por filtración con succión, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, y el residuo se liofilizó. Se obtuvieron 0,56 g (35%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

20 LC/MS (Método LC8): RT = 3,14 min; m/z = 339,0 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 17. 6-Cloro-8-yodo-1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol



a) 1,5-Dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió agua (150 ml) a 4-metil-DL-triptófano (1,5 g) a temperatura ambiente. Con enfriamiento, se añadieron ácido sulfúrico concentrado (400 μ l) y acetaldehído (585 μ l). La mezcla se calentó a 65 °C durante 1,5 h. Después se añadió ácido acético (12 ml) y la primera porción de dicromato potásico (30 mg). Después de
5 calentar a temperatura de reflujo, se añadieron 6 porciones adicionales de dicromato potásico (30 mg) hasta que el control por LC/MS mostró la desaparición completa del material de partida. Después de enfriar, se añadió una disolución saturada de carbonato sódico, seguido de carbonato sódico sólido para neutralizar la disolución. Después se añadió EA, se separaron las fases y la fase acuosa se
10 extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 677 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,03 min; m/z = 197,1 [M+H]⁺

b) 6-Cloro-1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

15 Se añadió HCl 2 N (30 ml) a 1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (677 mg) con agitación a temperatura ambiente, seguido de N-clorosuccinimida (517 mg). Se continuó agitando durante 1 h. Después de reposar durante la noche el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 9 mediante disolución de hidróxido sódico 10 M enfriando con hielo. Después se añadió EA, se separaron las fases y la fase acuosa se
20 extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP/EA para dar 515 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,20 min; m/z = 231,1 [M+H]⁺

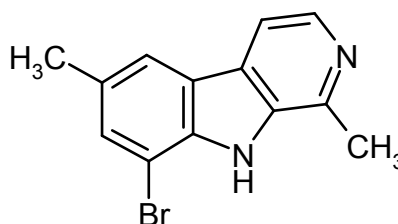
25 c) 6-Cloro-8-yodo-1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió ácido fosfórico (18 ml) al 6-cloro-1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (500 mg), seguido de N-yodosuccinimida (512 mg), y la mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente en la oscuridad. Después se añadió N-yodosuccinimida (51 mg) adicional y se continuó agitando durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió
30 en hielo- agua y el pH se ajustó a 9 mediante disolución de hidróxido sódico 10 M. El precipitado se separó por filtración con succión y se añadió EA al filtrado. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/etanol

(gradiente). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, y el residuo se liofilizó para dar 683 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,38 min; m/z = 356,9 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 18. 8-Bromo-1,6-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol



5

a) N-(2-(7-Bromo-5-metil-1H-indol-3-il)etil)acetamida

El hidrocloreto de la 2-(7-bromo-5-metil-1H-indol-3-il)etilamina (3,6 g) se convirtió en la base libre por tratamiento con disolución de hidróxido sódico 1 M y DCM, separación de fases, extracción de la fase acuosa con DCM, y secado de las fases de DCM combinadas sobre sulfato sódico, filtración y concentración a vacío. La amina se suspendió en DCM seco (60 ml), y se añadió trietilamina (2,42 ml). Después de enfriamiento de la mezcla a -40 °C, se añadió cloruro de acetilo (1,03 ml) con agitación. Después de 30 min a -30 °C, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (100 ml). El DCM se separó a vacío, y la fase acuosa que quedaba se extrajo tres veces con EA. Las fases de EA combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 4,74 g del compuesto del título bruto.

15

LC/MS (Método LC5): RT = 1,74 min; m/z = 293,2 [M-H]⁻

b) 8-Bromo-1,6-dimetil-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol

Se disolvió N-(2-(7-bromo-5-metil-1H-indol-3-il)etil)acetamida (4,27 g) en ACN seco (50 ml), y se añadieron oxiclورو de fósforo (6,62 ml) y pentóxido de fósforo (14,38 g). Después de calentar a 80 °C, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. Después se añadió hielo y el pH de la mezcla se ajustó a 9 con disolución de hidróxido sódico 2 M. Esta mezcla acuosa se extrajo con EA (tres veces), y las fases combinadas de EA se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en DCM, y la fase orgánica se extrajo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó, se filtró y se concentró a vacío para dar 2,1 g del compuesto del título. La fase acuosa original se extrajo

25

adicionalmente con DCM (tres veces), y las fases de DCM combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 0,91 g adicionales del compuesto del título.

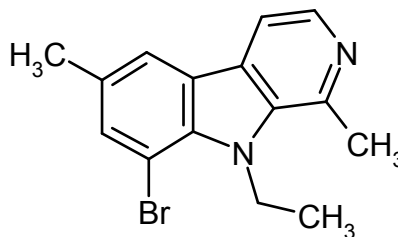
LC/MS (Método LC8): RT = 2,81 min; m/z = 277,1 [M+H]⁺

5 c) 8-Bromo-1,6-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se suspendió 8-bromo-1,6-dimetil-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol (3 g) en nitrobenceno (25 ml) y se calentó a 220 °C. Después de 30 min la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en gel de sílice, primero con HEP, después con DCM/MeOH 9:1. Las fracciones que
10 contenían el producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se sometió a una cromatografía en gel de sílice adicional con DCM/MeOH (gradiente). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar 1 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,44 min; m/z = 275,1 [M+H]⁺

15 Compuesto intermedio 19. 8-Bromo-9-etil-1,6-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

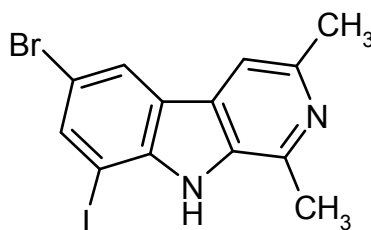


Se disolvió 8-bromo-1,6-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (1 g) en DMF (8 ml), y se añadieron carbonato de cesio (2,96 g) y yodoetano (350 µl) con agitación. Después de agitar durante 3 h en atmósfera de argón, se añadieron agua y EA. Se separaron
20 las fases y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH para dar: 740 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,59 min; m/z = 303,2 [M+H]⁺

25 Compuesto intermedio 20. 6-Bromo-8-yodo-1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

86



a) 1-(1H-Indol-3-il)propan-2-ona

En atmósfera de argón se disolvió 2-(1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida (3,00 g, 13,75 mmol) en THF (60 ml) y la disolución se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una disolución de bromuro de metilmagnesio en THF (27,49 ml, 27,49 mmol) con agitación. Después de 2 h, se añadieron una segunda porción de disolución de bromuro de metilmagnesio (27,49 ml, 27,49 mmol) y después 3 h una tercera porción de disolución de bromuro de metilmagnesio (27,49 ml, 27,49 mmol). Después, se añadió una disolución acuosa de cloruro amónico, seguida de EA. Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP/EA (gradiente) para dar 2,35 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,56 min; m/z = 174,1 [M+H]⁺

b) 1-(2-Acetil-1H-indol-3-il)propan-2-ona

En atmósfera de argón, se disolvió 1-(1H-indol-3-il)propan-2-ona (2,34 g, 13,5 mmol) en éter dietílico (35 ml). La disolución se añadió lentamente a cloruro de cinc (2,76 g, 20,26 mmol) en éter dietílico (50 ml) con agitación a 0 °C. Se continuó agitando durante 30 min y después se añadió cloruro de acetilo (1,92 ml, 27,02 mmol). Después de agitar durante 3 h, se añadió hielo-agua, seguido de una disolución acuosa de cloruro amónico y EA. Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente) para dar 1,39 g del compuesto del título.

25 LC/MS (Método LC5): RT = 1,58 min; m/z = 216,1 [M+H]⁺

c) 1,3-Dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se disolvió 1-(2-acetil-1H-indol-3-il)propan-2-ona (1,38 g, 6,41 mmol) en ácido acético (15 ml) y se añadió acetato amónico (988 mg). Después de agitar durante 1

h a 60 °C la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, el pH se ajustó a 9 con disolución de hidróxido sódico 2 M, y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente) para dar 810 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,06 min; m/z = 197,1 [M+H]⁺

d) 6-Bromo-1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió ácido clorhídrico 2 N (35 ml) a 1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (812 mg, 4,14 mmol) con agitación a temperatura ambiente, seguido de N-bromosuccinimida (810 mg, 4,55 mmol). Se continuó agitando durante 16 h. Después el pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con disolución de hidróxido sódico 10 M enfriando con hielo, se añadió EA, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 1,17 g del compuesto del título.

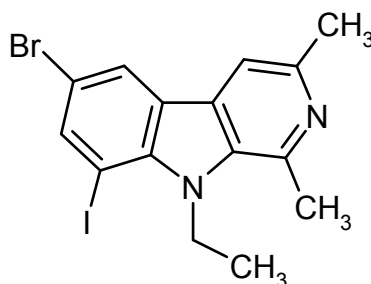
e) 6-Bromo-8-yodo-1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió ácido fosfórico (18 ml) al 6-bromo-1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (1,14 g, 4,14 mmol), seguido de N-yodosuccinimida (1,05 g, 4,56 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en la oscuridad. Después, la mezcla se vertió en agua y el pH se ajustó a 9 con disolución de hidróxido sódico 10 M. El precipitado se separó por filtración con succión, y se añadió EA al filtrado. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo tres veces con EA. El precipitado se agitó con EA durante 15 min, se separó por filtración con succión y se lavó con EA adicional. Las disoluciones de las fases de EA combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP/EA (gradiente) para dar 480 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC8): RT = 3,25 min; m/z = 400,9 [M+H]⁺

Compuesto intermedio 21. 6-Bromo-9-etil-8-yodo-1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

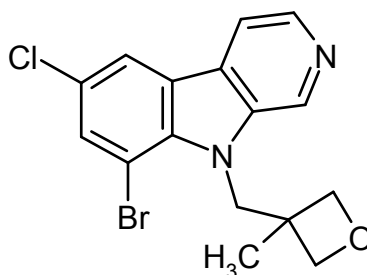
88



Se disolvió 6-bromo-8-yodo-1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (475 mg, 1,18 mmol) en DMF (5 ml), y se añadieron carbonato de cesio (965 mg) y yodoetano (114 μ l) con agitación. Después de agitar durante 16 h en atmósfera de argón, se añadieron
 5 agua y DCM. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente) para dar 470 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,66 min; m/z = 428,9 [M+H]⁺

10 Compuesto intermedio 22. 8-Bromo-6-cloro-9-(3-metiloxetan-3-ilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indol



a) 2-Bromo-4-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)anilina

Se disolvió 2,6-dibromo-4-cloroanilina (6,5 g) en una mezcla de DME (180 ml) y
 15 agua (60 ml). Después de la adición de carbonato sódico (9,66 g) el matraz se purgó con argón y la mezcla se calentó a reflujo. Se suspendieron 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (5,13 g) y BDFP (1,86 g) en DMF seca (40 ml) y se añadieron a la mezcla de reacción mediante una bomba de jeringa a lo largo de 5 h. Después de 2 h se añadió, BDFP (0,186 g) adicional por
 20 separado a la mezcla de reacción. Cuando se terminó la adición, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a vacío, y se añadieron EA y una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo. Se separaron las fases, la fase orgánica

se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP/EA (1:0 a 2:1). Se obtuvieron 2,02 g del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,95 min; m/z = 301,0 [M+H]⁺

5 b) 2-Bromo-4-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)anilina

Se disolvió 2-bromo-4-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)anilina (500 mg) en DMF (10 ml), y se añadió hidróxido de cesio (750 mg). Después de purgar con argón, se añadió 3-bromometil-3-metiloxetano (330 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 64 h a temperatura ambiente. Después se añadieron una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y EA a la mezcla. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP/EA (gradiente) para dar 284 mg del compuesto del título y 235 mg de 8-bromo-6-cloro-9-(3-metiloxetan-3-ilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indol (compuesto de la etapa c)).

LC/MS (Método LC5): RT = 2,04 min; m/z = 385,1 [M+H]⁺

c) 8-Bromo-6-cloro-9-(3-metiloxetan-3-ilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indol

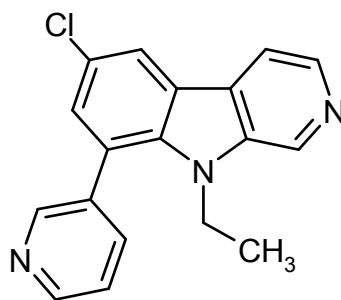
Se disolvió 2-bromo-4-cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)anilina (282 mg) en THF (20 ml), se purgó con argón, y se añadió una disolución bis(trimetilsilil)amida de litio (0,73 ml, 0,73 mmol en THF) con agitación. Después de 2 h se añadió disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio adicional (0,73 ml), y se continuó agitando durante 16 h. Después se añadió una disolución saturada de cloruro amónico, seguido de EA, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP/EA (gradiente) para dar 176 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,63 min; m/z = 365,1 [M+H]⁺

Procedimientos de ejemplo para la síntesis de compuestos de fórmula I

30 Ejemplo 1. 6-Cloro-9-etil-8-piridin-3-il-9H-pirido[3,4-b]indol

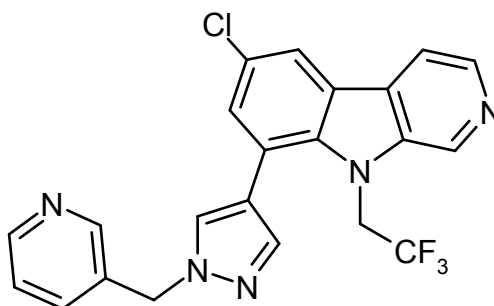
90



Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40,45 mg) a una disolución de 8-bromo-6-cloro-9-etil-pirido[3,4-b]indol (0,31 g, 1 mmol) en tolueno desgasificado (5 ml) en atmósfera de argón en un matraz de dos bocas de 25 ml con un refrigerante de reflujo. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, después se trató con una disolución de ácido 3-piridina-borónico (147,5 mg, 1,2 mmol) en etanol y una disolución acuosa de carbonato sódico (2 M, 0,7 ml), y se agitó durante 8 h a 100 °C. Después de añadir agua (10 ml) la mezcla se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato potásico, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido que quedaba se trató con ACN/TFA (9:1) y se separó por filtración una parte insoluble. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron para dar 65 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC10): RT = 2,15 min; m/z = 308,0 [M+H]⁺

Ejemplo 2. 6-Cloro-8-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol

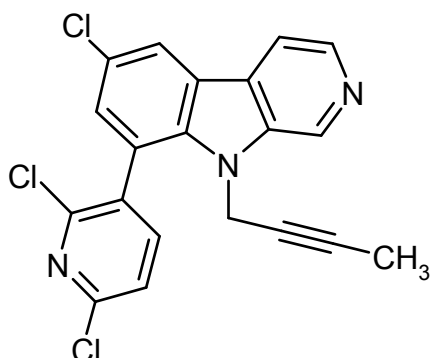


Se cargaron DME desgasificado (25 ml) y agua desgasificada (8 ml) en un matraz de reacción de microondas de 25 ml en atmósfera de argón. Se añadieron 8-bromo-6-cloro-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol (500 mg, 1,38 mmol), carbonato sódico (583 mg, 5,50 mmol), éster de pinacol del ácido 1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-

4-borónico (588 mg, 2,06 mmol), y BDFP (224 mg, 0,28 mmol), y la mezcla se trató en un dispositivo de microondas a 130 °C durante 11 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Se obtuvieron 510 mg (67%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

- 5 LC/MS (Método LC3): RT = 1,08 min; m/z = 442,0 [M+H]⁺

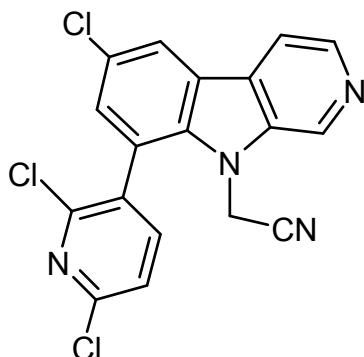
Ejemplo 3. 9-(But-2-inil)-6-cloro-8-(2,6-dicloropiridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol



- Se hicieron reaccionar el 8-bromo-9-but-2-inil-6-cloro-pirido[3,4-b]indol (385 mg, 0,86 mmol), carbonato de cesio (560 mg, 1,72 mmol), éster de pinacol del ácido 2,6-dicloropiridin-3-borónico (471 mg, 1,72 mmol) y BDFP (201 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se trató de forma análoga a como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 47 para dar 84 mg (16%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC12): RT = 3,62 min; m/z = 400,1 [M+H]⁺

- 15 Ejemplo 4. 2-(6-Chloro-8-(2,6-dicloropiridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol-9-il)acetonitrilo

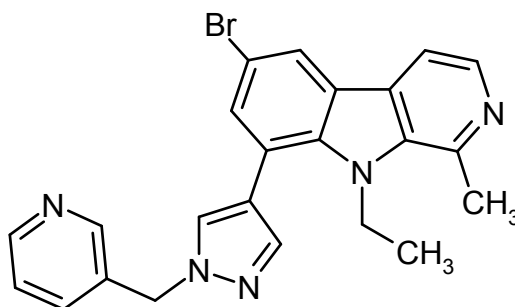


Se puso 6-cloro-8-(2,6-dicloropiridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol (324 mg, 0,7 mmol) en DMF (2 ml) y se trató con carbonato potásico (242 mg, 1,75 mmol) y

bromoacetonitrilo (85 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se mezcló con agua (5 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se filtraron, y el disolvente de separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se juntaron, se concentraron y liofilizaron. Se obtuvieron 36 mg (10%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC6): RT = 0,99 min; m/z = 387,1 [M+H]⁺

Ejemplo 5. 6-Bromo-9-etil-1-metil-8-((1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol



Se disolvió 6-bromo-9-etil-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (200 mg) en DME (6 ml) y agua (2 ml) en un recipiente de microondas, y se añadieron carbonato sódico (204 mg), 3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (137 mg) y BDFP (79 mg). La mezcla se trató durante 10 min a 100 °C en un horno de microondas. Después se añadió 3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina adicional (69 mg) y la mezcla se trató de nuevo durante 10 min a 100 °C en un horno de microondas. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. Después de la adición de una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. Después de RP HPLC preparativa, las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvieron 145 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. Después de la adición de una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico a 60 mg de esta sal, la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío.

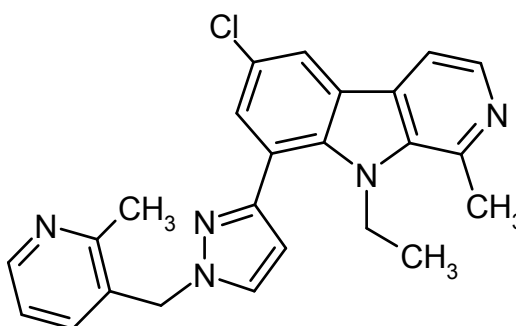
El residuo se trató con agua y se añadió algo de ACN. Después de liofilización, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,27 min; m/z = 446,2 [M+H]⁺

Ejemplos 6 y 7. 6-Cloro-9-etil-1-metil-8-[1-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-2H-pirazol-3-il]-9H-pirido[3,4-b]indol y 6-cloro-9-etil-1-metil-8-[2-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-9H-pirido[3,4-b]indol

Se disolvió 6-cloro-9-etil-1-metil-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol (150 mg) en DMF seca (3 ml) en un recipiente de microondas y se añadieron carbonato de cesio (470 mg) y el hidrocloreuro de la 3-(bromometil)-2-metilpiridina (161 mg) con agitación. Después de tratar esta mezcla durante 1 h a 100 °C en un horno de microondas la mezcla se enfrió y se añadió hidrocloreuro de la 3-(bromometil)-2-metilpiridina adicional (54 mg). Después de 1,5 h adicionales a 100 °C en el horno de microondas la mezcla se enfrió, se filtró y se concentraron a vacío. Después de la adición de una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico la mezcla se extrajo cuatro veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. Después de RP HPLC preparativa, las fracciones que contenían cada uno de los dos productos isómeros se combinaron y liofilizaron.

Ejemplo 6. 6-Cloro-9-etil-1-metil-8-[1-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-9H-pirido[3,4-b]indol

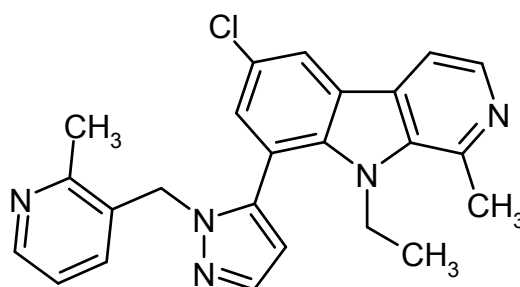


Se obtuvieron 91 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético, de los cuales 60 mg se trataron con hidrogenocarbonato de sodio como se ha descrito en el ejemplo 5 para dar 41 mg de la base libre.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,16 min; m/z = 416,2 [M+H]⁺

Ejemplo 7. 6-Cloro-9-etil-1-metil-8-[2-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-2H-pirazol-3-il]-9H-

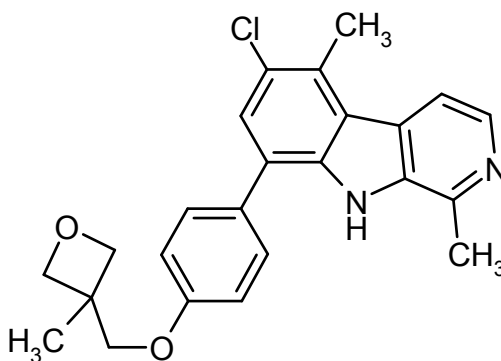
pirido[3,4-b]indol



Se obtuvieron 69 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético, de los cuales 51 mg se trataron con hidrogenocarbonato sódico como se ha descrito en el ejemplo 5 para dar 24 mg de la base libre.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,16 min; m/z = 416,2 [M+H]⁺

Ejemplo 8. 6-Cloro-1,5-dimetil-8-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol

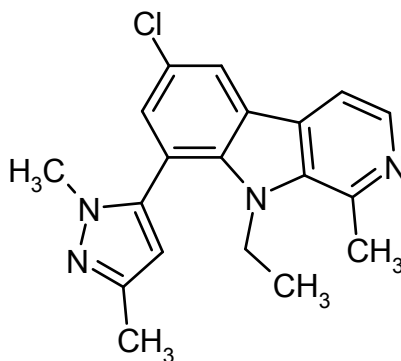


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 27 en dos recipientes de microondas. Se usaron 170 mg de 6-cloro-8-yodo-1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol y 116 mg de ácido 4-(3-metiloxetan-3-ilmetoxi)-fenilborónico en cada experimento. La mezcla de reacción se trató durante 10 min a 100 °C en un horno de microondas. Después de purificación por HPLC, las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para separar el ACN, y después se neutralizaron con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo dos veces con EA y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trató con etanol y agua para formar una suspensión lechosa que se agitó durante 1 h. Después, la suspensión se concentró a vacío y se secó con alto vacío durante la noche. Se obtuvieron 190 mg del

compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,56 min; m/z = 407,1 [M+H]⁺

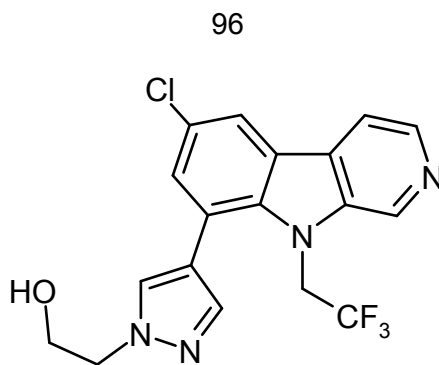
Ejemplo 9. 6-Cloro-8-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol



- 5 Se disolvió 6-cloro-9-etil-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (320 mg) en una mezcla de DME (9 ml) y agua (3 ml). Después de añadir carbonato sódico (370 mg) la mezcla de reacción se purgó con argón. Después de calentar a temperatura de reflujo, se añadieron 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (192 mg) y BDFP (70 mg) en DMF seca (3 ml) a la mezcla de reacción
- 10 mediante una bomba de jeringa durante 4 h. Después de 1 h, se añadió una porción extra de 7 mg de BDFP a la mezcla de reacción. Cuando se terminó la adición mediante la bomba de jeringa, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó primero por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente) y después por RP HPLC. Las fracciones que contenían el producto se
- 15 combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 187 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. Después de añadir una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico a 157 mg de esta sal la mezcla se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 80 mg del compuesto del
- 20 título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,40 min; m/z = 339,2 [M+H]⁺

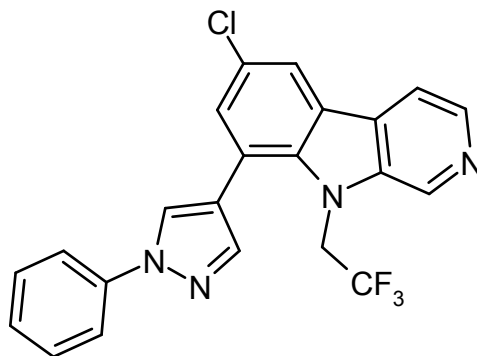
Ejemplo 10. 2-(4-[6-Cloro-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il]pirazol-1-il)etanol



Se disolvió acetato de 2-(4-(6-cloro-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-pirazol-1-il]-etilo (238,1 mg, 0,55 mmol) en MeOH (4 ml) y se añadieron 2 equivalentes de metóxido sódico (disolución al 25% en MeOH). La mezcla de
 5 reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por HPLC. El producto obtenido se disolvió en EA, se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó en HEP/EA para dar 72,5 mg del compuesto del título.

10 LC/MS (Método LC4): RT = 1,32 min; m/z = 395,3 [M+H]⁺

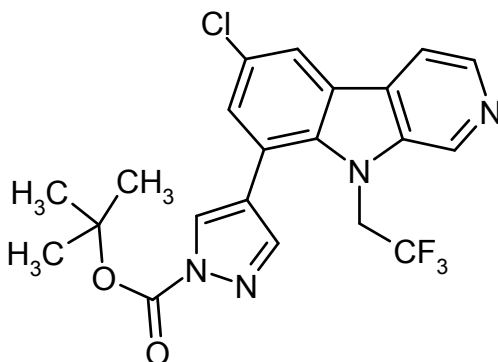
Ejemplo 11. 6-Cloro-8-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol



Se disolvió 6-cloro-8-(1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol (130 mg) en DMF seca (10 ml), se añadieron ácido fenilborónico (68 mg), acetato de
 15 cobre(II) (76 mg) y piridina (66 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvieron 41 mg del
 20 compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,77 min; m/z = 427,2 [M+H]⁺

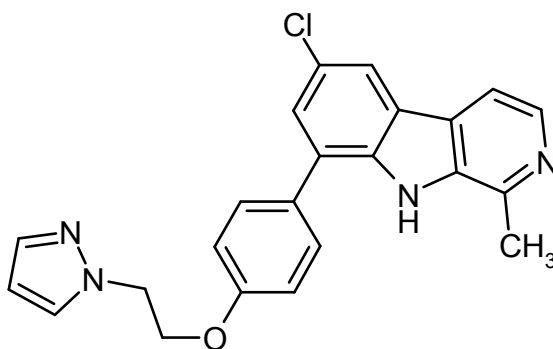
Ejemplo 12. 4-(6-Cloro-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Se disolvió 6-cloro-8-(1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol (94,0 mg, 0,27 mmol) en DCM seco (5 ml) y se añadieron N-etil-diisopropilamina (34,64 mg, 0,27 mmol, 50,0 µl), dicarbonato de di-terc-butilo (58,49 mg, 0,27 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,27 mg, 30,0 µmol). La mezcla de reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. Después se añadieron 0,5 equivalentes adicionales de cada
- 10 uno de N-etil-diisopropilamina, dicarbonato de di-terc-butilo y 4-dimetilaminopiridina, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, la fase orgánica se separó, se secó, y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por MPLC con HEP/EA. Se obtuvieron 68,0 mg del compuesto del título.

- 15 LC/MS (Método LC6): RT = 1,24 min; m/z = 451,0 [M+H]⁺

Ejemplo 13. 6-Cloro-1-metil-8-[4-(2-(1H-pirazol-1-il)etoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol

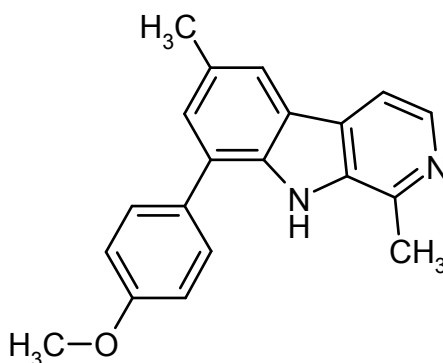


Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 6-cloro-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (250 mg), carbonato sódico (310 mg), éster de pinacol del ácido 4-

[2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]-bencenoborónico (229 mg), BDFP (119 mg), DME (7,5 ml) y agua (2,5 ml). Después de 10 min a 100 °C en un horno de microondas la mezcla de reacción se filtró y se añadieron una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y DCM al filtrado. Después de separación de fases, la fase acuosa se extrajo
5 dos veces con DCM. Las fases de DCM combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y la disolución acuosa restante se liofilizó. El residuo se trató con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y DCM. Después de separación de fases,
10 la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases de DCM combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 207 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,63 min; m/z = 403,2 [M+H]⁺

Ejemplo 14. 8-(4-Metoxi-fenil)-1,6-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol



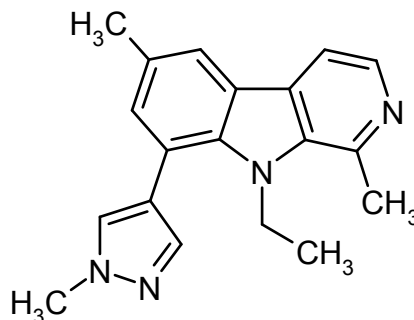
15

Se disolvió 8-bromo-1,6-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (200 mg) en una mezcla de DME (9 ml) y agua (3 ml). Después de añadir carbonato sódico (310 mg) la mezcla de reacción se purgó con argón. Después de calentar a temperatura de reflujo, se añadieron una mezcla de éster de pinacol del ácido 4-metoxifenilborónico (255 mg)
20 y BDFP (119 mg) en DMF seca (4 ml) a la mezcla de reacción mediante una bomba de jeringa durante 3 h. Después de 1 h se añadió una porción extra de 59 mg de BDFP a la mezcla de reacción. Cuando se terminó la adición mediante la bomba de jeringa, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se disolvió en EA, y la fase de EA se lavó con una disolución saturada de
25 hidrogenocarbonato sódico, se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por una RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título en forma de

su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,63 min; m/z = 303,2 [M+H]⁺

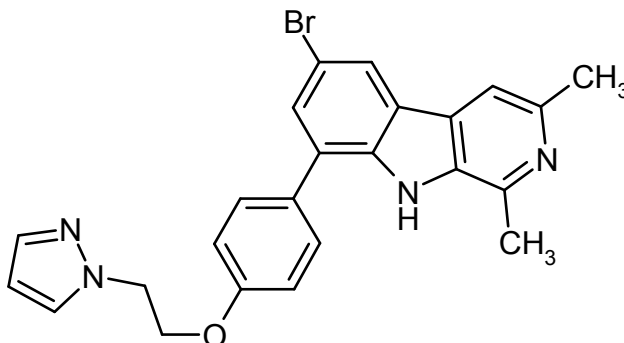
Ejemplo 15. 9-Etil-1,6-dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol



- 5 Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 8-bromo-9-etil-1,6-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (200 mg), carbonato sódico (280 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (206 mg), BDFP(108 mg), DME (9 ml) y agua (3 ml). Después de 12 min a 130 °C en un horno de microondas la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EA. La disolución
- 10 resultante se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvieron 7 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

- 15 LC/MS (Método LC5): RT = 1,43 min; m/z = 305,2 [M+H]⁺

Ejemplo 16. 6-Bromo-1,3-dimetil-8-[4-(2-pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol

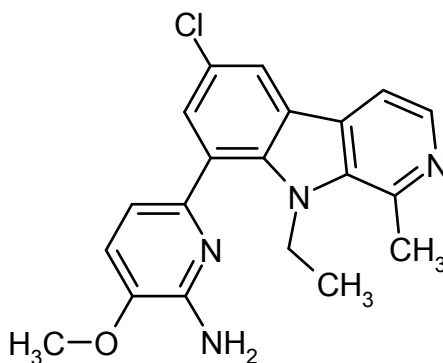


Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 6-bromo-8-yodo-1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (200 mg), 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenoxi)etil)-1H-pirazol (157 mg), BDFP (81 mg), carbonato sódico (211 mg), DME (6 ml) y agua (2 ml). Después de 10 min a 100 °C en un horno de microondas la mezcla se enfrió y se añadió una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de DCM. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvieron 162 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,67 min; m/z = 461,2 [M+H]⁺

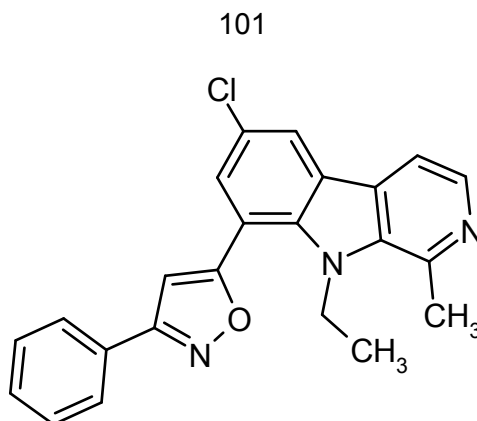
10 Ejemplo 17. 6-(6-Cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-3-metoxi-piridin-2-ilamina



Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 6-cloro-9-etil-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (250 mg), ácido 6-amino-5-metoxipiridin-2-ilborónico (860 mg), BDFP (111 mg), carbonato sódico (71 mg), DME (6 ml) y agua (2 ml). Después de 10 min a 100 °C en un horno de microondas la mezcla se enfrió y filtró. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al filtrado, el cual se lavó dos veces con DCM. La fase acuosa se ajustó a pH 9 con disolución de hidróxido sódico 1 N y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo acuoso se liofilizó para dar 50 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,42 min; m/z = 367,2 [M+H]⁺

25 Ejemplo 18. 6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(3-fenil-isoxazol-5-il)-9H-pirido[3,4-b]indol



Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 6-cloro-9-etil-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (200 mg), 3-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (176 mg), BDFP (89 mg), carbonato sódico (286 mg), DME (8 ml) y agua (3 ml). Después de 15 min a 100 °C en un horno de microondas la mezcla se enfrió, se filtró, y se añadió una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de DCM al filtrado. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa.

Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y la disolución acuosa que quedaba se liofilizó para dar 178 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. 135 mg de esta sal se trataron con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y DCM. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se trató con agua, se separó por filtración con succión y se secó con alto vacío a 40 °C para dar 106 mg del compuesto del título.

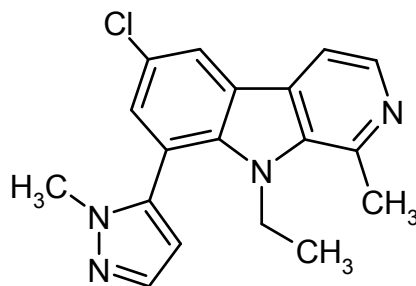
LC/MS (Método LC8): RT = 3,79 min; m/z = 388,1 [M+H]⁺

Ejemplos 19 y 20. 6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol y 6-cloro-9-etil-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol

Se disolvió 6-cloro-9-etil-1-metil-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol (95 mg) en DMF seca (3 ml), y se añadió hidruro sódico (15 mg) con agitación. Después de agitar durante 30 min, se añadió yodometano (48 mg) y se continuó agitando durante 16 h adicionales. Después se añadió EA y la disolución se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían cada uno de los dos productos isómeros se combinaron, el ACN se

separó a vacío, los residuos acuosos se hicieron básicos con disolución saturada de hidrogenocarbonato y se extrajeron tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a vacío, y el residuo se disolvió en agua/ACN y se liofilizó.

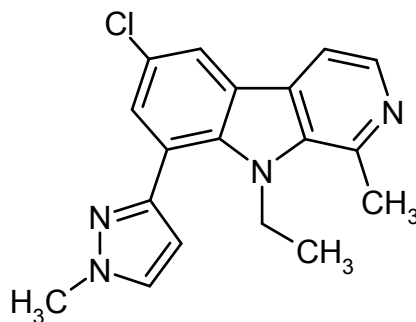
5 Ejemplo 19. 6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol



Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título, el más polar de los dos isómeros.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,30 min; m/z = 325,2 [M+H]⁺

Ejemplo 20. 6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol



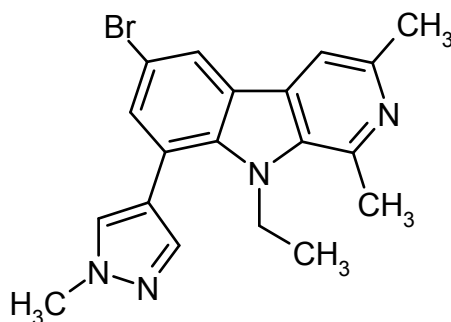
10

Se obtuvieron 32 mg del compuesto del título, el menos polar de los dos isómeros.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,32 min; m/z = 325,2 [M+H]⁺

Ejemplo 21. 6-Bromo-9-etil-1,3-dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol

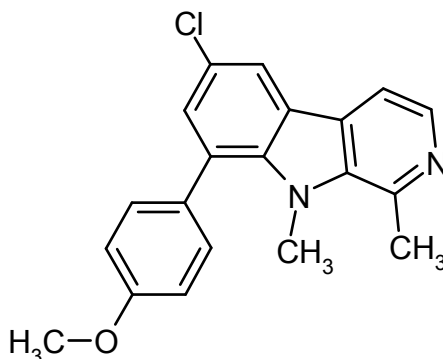
103



En recipiente de reacción de microondas (20 ml) se disolvió 6-bromo-9-etil-8-yodo-1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (465 mg, 1,08 mmol) en una mezcla de DME (12 ml) y agua (4 ml). Después se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (225,48 mg, 1,08 mmol), carbonato sódico (459,43 mg, 4,33 mmol) y BDFP (177 mg) y la mezcla se trató durante 10 min a 100 °C en un
 5 horno de microondas. Después se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (112 mg) y BDFP (89 mg) adicionales y la mezcla se calentó durante 12 min a 120 °C, seguido de 15 min adicionales a 130 °C, en un
 10 horno de microondas. Después de enfriar, se añadieron una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y DCM y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para dar 280 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido
 15 trifluoroacético.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,52 min; m/z = 383,1 [M+H]⁺

Ejemplo 22. 6-Cloro-8-(4-metoxi-fenil)-1,9-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol

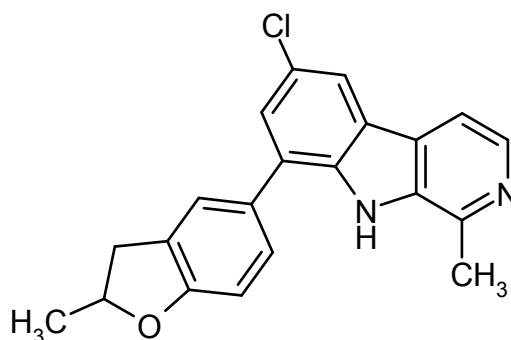


En un recipiente de reacción de microondas (10 ml) se disolvió 6-cloro-8-yodo-1,9-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (200 mg, 561 μmol) en una mezcla de DME (6 ml) y
 20

agua (2 ml). Después se añadieron 2-(4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (131 mg, 561 μmol), carbonato sódico (238 mg, 2,24 mmol) y BDFP (92 mg, 110 μmol), y la mezcla se trató durante 10 min a 100 °C y después durante 15 min a 120 °C en un horno de microondas. Después de enfriar, se añadieron una
5 disolución de hidrogenocarbonato sódico y DCM y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvieron 47 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.
10

LC/MS (Método LC4): RT = 1,52 min; m/z = 337,2 [M+H]⁺

Ejemplo 23. 6-Cloro-1-metil-8-(2-metil-2,3-dihidro-benzofurano-5-il)-9H-pirido[3,4-b]indol



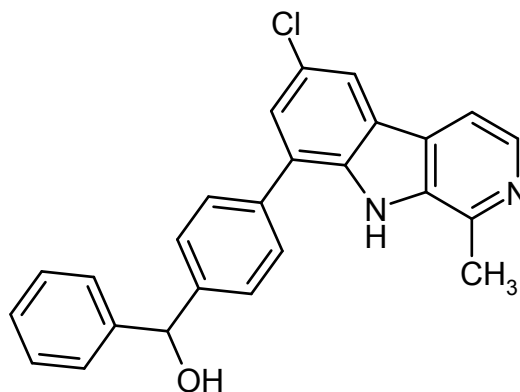
15 En un recipiente de reacción de microondas (10 ml) se disolvió 6-cloro-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (200 mg, 580 μmol) en una mezcla de DME (6 ml) y agua (2 ml). Después se añadieron ácido 2-metil-2,3-dihidrobenzofurano-5-ilborónico (103,92 mg, 583,83 μmol), carbonato sódico (248 mg) y BDFP (95 mg) y la mezcla se trató durante 10 min a 100 °C en un horno de microondas. Después de enfriar,
20 se añadieron una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y DCM y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para dar 120 mg
25 del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. Se trataron 88 mg de esta sal con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y DCM. La fase acuosa se separó mediante un cartucho Chem Elut, y la fase orgánica se

105

concentró a vacío para dar 52 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,56 min; m/z = 349,2 [M+H]⁺

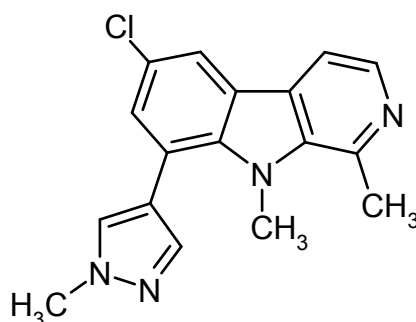
Ejemplo 24. [4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenil]-fenil-metanol



- 5 En atmósfera de argón se disolvió 4-(6-cloro-1-metil-9H pirido[3,4-b]indol-8-il)-benzaldehído (60 mg) en THF seco con agitación. La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de bromuro de fenilmagnesio (0,41 ml; 1 M en THF) con agitación. Después de completarse la adición, se retiró el baño de hielo. Después de 20 h se añadió agua, y la fase acuosa se extrajo tres veces con EA. Las fases
- 10 orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a vacío para dar 38 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,54 min; m/z = 399,2 [M+H]⁺

- 15 Ejemplo 25. 6-Cloro-1,9-dimetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol

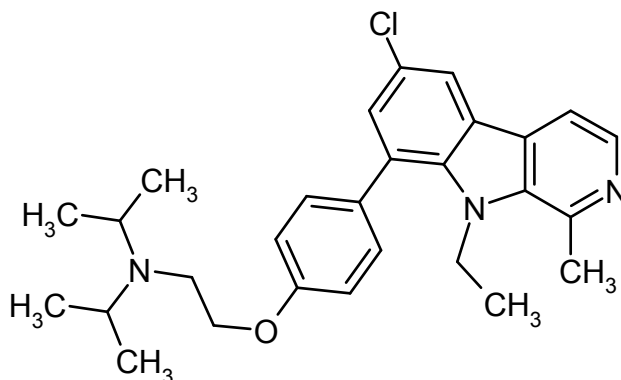


En un recipiente de reacción de microondas (10 ml) se disolvió 6-cloro-8-yodo-1,9-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (206 mg, 577 µmol) en una mezcla de DME (6 ml) y agua (2 ml). Después se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)-1H-pirazol (120 mg, 577,70 μmol), carbonato sódico (244,92 mg, 2,31 mmol) y BDFP 94 mg y la mezcla se trató durante 15 min a 120 °C en un horno de microondas. Para completar la conversión, la mezcla se trató durante otros 15 min a 120 °C en un horno de microondas. Después de enfriar, se añadieron una
 5 disolución de hidrogenocarbonato sódico y DCM y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. El producto obtenido se purificó más mediante otra RP
 10 HPLC preparativa, seguido de cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente), para dar 12 mg del compuesto del título.

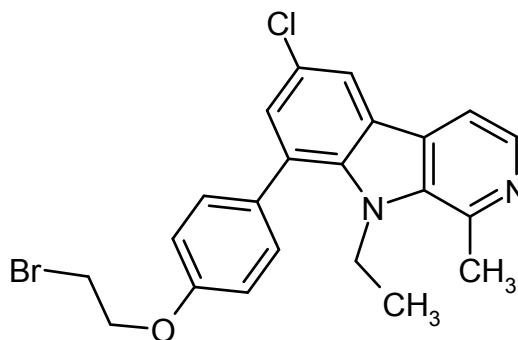
LC/MS (Método LC4): RT = 1,24 min; m/z = 311,2 [M+H]⁺

Ejemplo 26. (2-[4-(6-Cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenoxi]-etil)-diisopropil-amina



15

a) 8-(4-(2-Bromoetoxi)fenil)-6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 31, usando ácido 4-(2-bromoetoxi)fenilborónico.

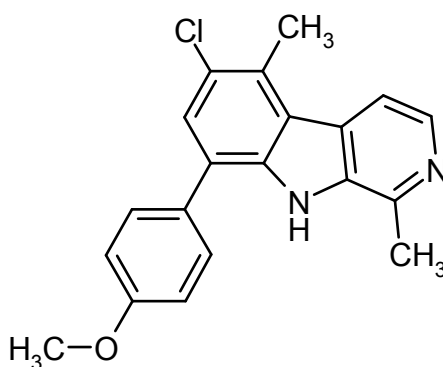
LC/MS (Método LC8): RT = 3,89 min; m/z = 443,2 [M+H]⁺

b) (2-[4-(6-Cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenoxi]-etil)-diisopropil-amina

En un recipiente de microondas se disolvió 8-(4-(2-bromoetoxi)fenil)-6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (70 mg) en diisopropilamina (3 ml). La mezcla se trató durante 10 h a 100 °C en un horno de microondas. Después de enfriar la amina se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de ACN y agua que contenía cloruro de hidrógeno al 0,05%, y la disolución se liofilizó. Se obtuvieron 14 mg del compuesto del título en forma de dihidrocloruro de la (2-[4-(6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenoxi]-etil)-diisopropil-amina.

LC/MS (Método LC8): RT = 2,74 min; m/z = 464,3 [M+H]⁺

Ejemplo 27. 6-Cloro-8-(4-metoxi-fenil)-1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol



15

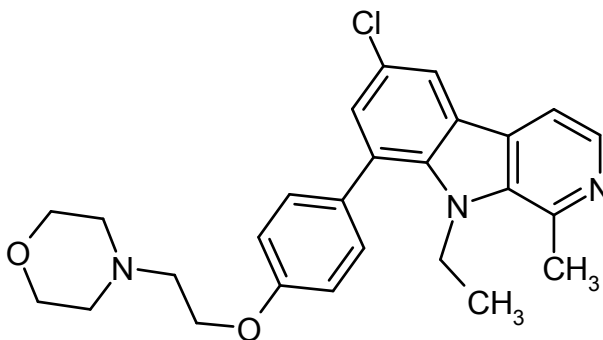
En un recipiente de reacción de microondas (10 ml) se disolvió 6-cloro-8-yodo-1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol (180 mg, 504,78 µmol) en una mezcla de DME (6 ml) y agua (2 ml). Después se añadieron 2-(4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (118,17 mg, 504,78 µmol), carbonato sódico (214,00 mg, 2,02 mmol) y BDFP (82,44 mg, 100,96 µmol), y la mezcla se trató durante 15 min a 120 °C en un horno de microondas. Después de enfriar, se añadieron una disolución de hidrogenocarbonato sódico y DCM y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron. Se obtuvieron 92 mg del compuesto del título en forma de su sal de

25

ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,56 min; m/z = 337,2 [M+H]⁺

Ejemplo 28. 6-Cloro-9-etil-1-metil-8-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol



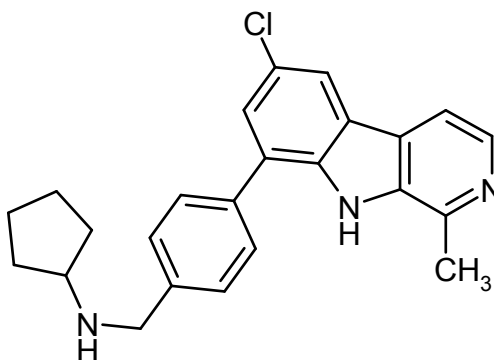
5

En un recipiente de microondas se disolvió 8-(4-(2-bromoetoxi)fenil)-6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (31 mg) en morfolina (2 ml). La mezcla se trató durante 15 min a 100 °C en un horno de microondas. Después de enfriar la amina se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM/MeOH (gradiente). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de ACN y agua que contenía ácido clorhídrico al 0,05% y se liofilizó. Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título en forma del dihidrocloruro del 6-cloro-9-etil-1-metil-8-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol.

10

15 LC/MS (Método LC8): RT = 2,48 min; m/z = 450,3 [M+H]⁺

Ejemplo 29. [4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-bencil]-ciclopentil-amina

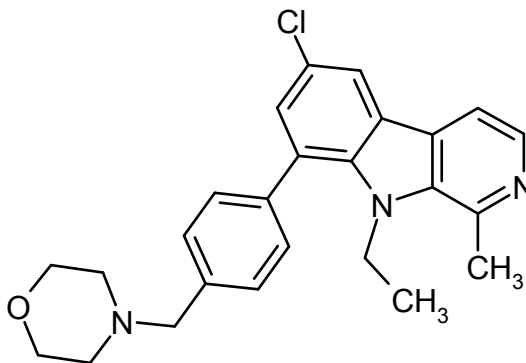


Se disolvió 4-(6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-bencilamina (80 mg) en DME (2 ml) y ácido acético (0,250 ml). Después de añadir ciclopentanona (127 mg) la

mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (111 mg). Después de agitar durante 2 h, se añadió DCM a la mezcla de reacción y la disolución se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se liofilizó para dar 88 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. 65 mg de esta sal se trataron con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y EA. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 44 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,15 min; m/z = 390,2 [M+H]⁺

Ejemplo 30. 6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol



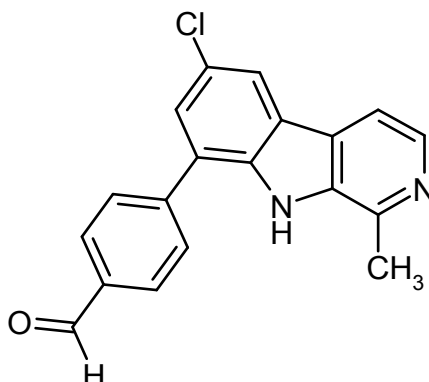
15

Se disolvió 4-(6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)benzaldehído (94 mg) en DME (2 ml) y ácido acético (0,16 ml). Después de añadir morfolina (28 mg) la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (144 mg). Después de agitar durante 16 h, se añadió DCM a la mezcla de reacción, la disolución se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se liofilizó para dar 45 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

25

LC/MS (Método LC4): RT = 1,07 min; m/z = 420,3 [M+H]⁺

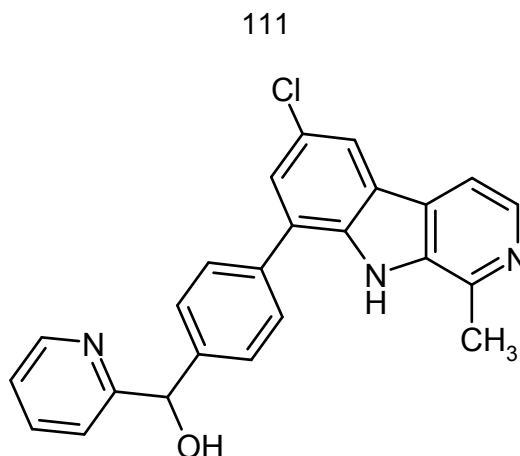
Ejemplo 31. 4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-benzaldehído



- En un recipiente de reacción de microondas (10 ml) se disolvió 6-cloro-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (150 mg) en una mezcla de DME (5 ml) y agua (1,5 ml).
- 5 Después se añadieron ácido 4-formilfenilborónico (66 mg), carbonato sódico (185 mg) y BDFP (72 mg) y la mezcla se trató durante 10 min a 100 °C en un horno de microondas. Después de enfriar, se añadieron agua y DCM y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío.
- 10 El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se neutralizó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después de extracción con DCM (tres veces) las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 60 mg del compuesto del
- 15 título. Una parte de este producto se disolvió en una mezcla de agua, ACN y TFA y se liofilizó para dar 10 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

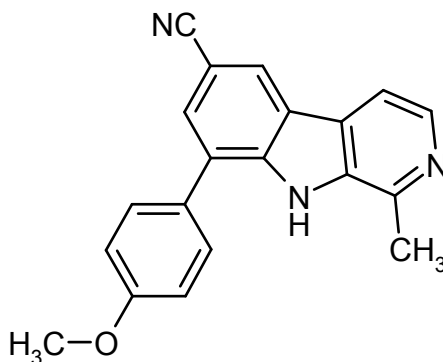
LC/MS (Método LC4): RT = 1,40 min; m/z = 321,1 [M+H]⁺

Ejemplo 32. [4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenil]-piridin-2-il-metanol



- Se disolvió en atmósfera de argón 4-(6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)benzaldehído (60 mg) en THF seco (10 ml) con agitación. La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió bromuro de 2-piridilmagnesio (2,24 ml; 0,25 M en THF) con agitación. Después de completarse la adición, se retiró el baño de hielo. Después de 1 h, se añadió bromuro de 2-piridilmagnesio adicional (1,12 ml). Después de 1,5 h se añadió una disolución saturada de cloruro amónico, y la fase acuosa se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con HEP/EA (gradiente). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a vacío. El producto se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se separó el ACN a vacío, y el residuo se liofilizó para dar 60 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.
- LC/MS (Método LC4): RT = 1,30 min; m/z = 400,2 [M+H]⁺

Ejemplo 33. 8-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-6-carbonitrilo

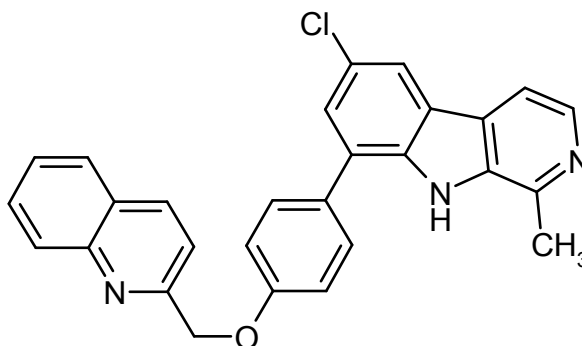


En un recipiente de microondas se disolvió 6-bromo-8-(4-metoxifenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (100 mg, 272,30 μ mol) en NMP (5 ml) y se añadió cianuro de

cobre(I) (487,77 mg, 5,45 mmol). La mezcla se trató durante 2 h a 200 °C en un horno de microondas. Después de enfriar, se añadió una disolución saturada de cloruro amónico y la fase acuosa se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se liofilizó para dar 30 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

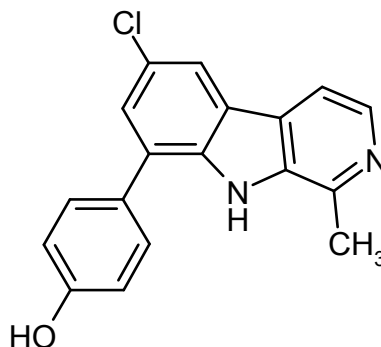
LC/MS (Método LC4): RT = 1,32 min; m/z = 314,2 [M+H]⁺

Ejemplo 34. 6-Cloro-1-metil-8-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol



10

a) 4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)fenol



Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 6-cloro-8-yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (200 mg), ácido 4-hidroxifenilborónico (201 mg), BDFP (96 mg), carbonato sódico (248 mg), DME (8 ml) y agua (3 ml). Después de 15 min a 100 °C en un horno de microondas la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró a vacío. Se añadió EA al residuo, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío para dar 167 mg del compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

15

b) 6-Cloro-1-metil-8-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol

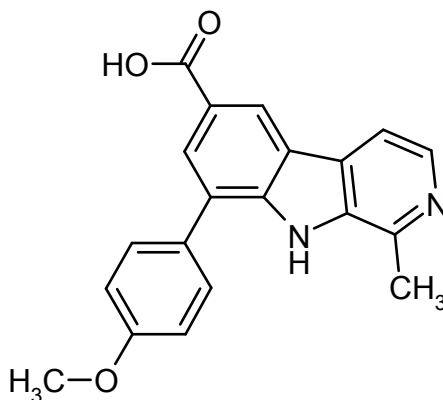
Se disolvió 4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)fenol (167 mg) en DMF (5 ml). Después de añadir hidrocloreuro de la 2-(clorometil)quinolina (125 mg) la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. Después se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío, y el precipitado formado se separó por filtración con succión y se secó a 40 °C para dar 50 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. 36 mg de esta sal se trataron con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, el sólido se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a 40 °C para dar 20 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,62 min; m/z = 450,3 [M+H]⁺

Ejemplos 35 y 36. Ácido 8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-6-carboxílico y 8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-6-carboxamida

La sal del ácido trifluoroacético del 8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-6-carbonitrilo (21 mg) se suspendió en ácido sulfúrico concentrado (3 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, y se calentó durante 4 h a 90 °C. Después de enfriar, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían cada uno de los dos productos se combinaron, el ACN se separó a vacío, y el residuo se liofilizó.

Ejemplo 35. Ácido 8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-6-carboxílico

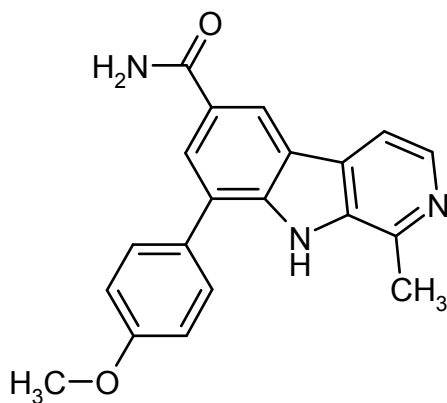


Se obtuvieron 4 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido

trifluoroacético.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,15 min; m/z = 333,2 [M+H]⁺

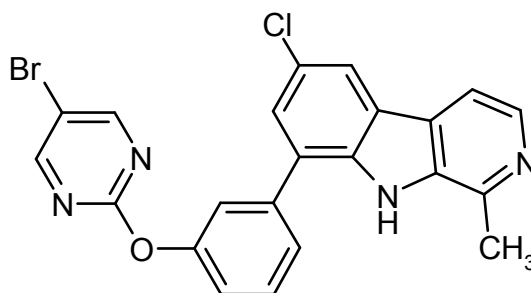
Ejemplo 36. 8-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-6-carboxamida



- 5 Se obtuvieron 7 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

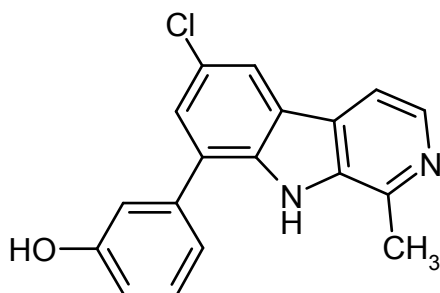
LC/MS (Método LC8): RT = 2,33 min; m/z = 332,2 [M+H]⁺

Ejemplo 37. 8-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol



10

a) 3-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)fenol



Se cargaron cada uno de tres recipientes de reacción de microondas con 6-cloro-8-

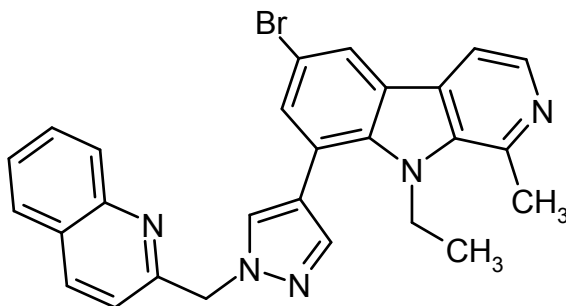
yodo-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (200 mg), ácido 3-hidroxifenilborónico (200 mg), carbonato sódico (247 mg), BDFP (96 mg), DME (8 ml) y agua (3 ml). Después de 15 min a 100 °C en un horno de microondas se combinaron las mezclas de los tres recipientes, se filtraron y se concentraron a vacío. Se añadió EA al residuo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se trató con éter dietílico y se separó por filtración con succión para dar 541 mg del compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

b) 8-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se disolvió 4-(6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)fenol (135 mg) en DMF (5 ml). Después de añadir 5-bromo-2-cloropirimidina (101 mg), la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60 °C. Después se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se liofilizó. El producto se purificó más por cromatografía en gel de sílice con EA/HEP (de 1:1 a 1:0). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se liofilizó en agua/TFA para dar 48 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,54 min; m/z = 465,1 [M+H]⁺

Ejemplo 38. 6-Bromo-9-etil-1-metil-8-(1-quinolin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol

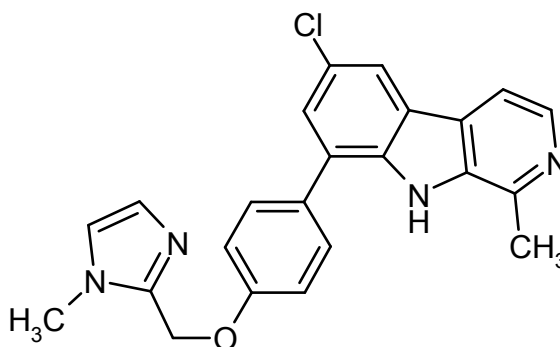


En un recipiente de reacción de microondas (10 ml) se añadió DMF seca (5 ml) al 6-bromo-9-etil-1-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol (50 mg, 140,75 µmol) y el hidrocloreto de la 2-(clorometil)quinolina (45,20 mg, 211,13 µmol), seguido de

carbonato de cesio (138 mg) La mezcla se trató durante 2 h a 120 °C en un horno de microondas. Después se añadió carbonato de cesio (69 mg) adicional y la mezcla se trató durante otras 2 h a 120 °C en un horno de microondas. Después de filtración, la mezcla se concentró a vacío, y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se liofilizó para dar 42 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,50 min; m/z = 496,3 [M+H]⁺

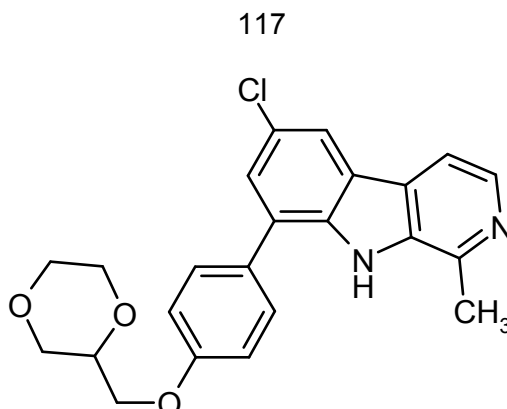
Ejemplo 39. 6-Cloro-1-metil-8-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol



Se añadió DMF seca (4 ml) al 4-(6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)fenol (90 mg), hidrocloreto del 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (49 mg) y carbonato potásico (201 mg), y la mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C. Después se añadió agua, y el precipitado se separó por filtración con succión y se purificó por cromatografía en gel de sílice con EA/HEP (2:3 a 1:0), seguido de DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 1 N y la disolución se lavó con DCM. Después se añadió una disolución de hidróxido sódico 1 N y el precipitado se separó por filtración. Después de lavar con agua, el precipitado se secó a 40 °C para dar 23 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,11 min; m/z = 403,2 [M+H]⁺

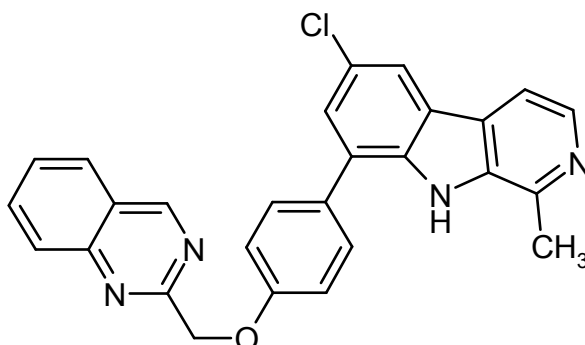
Ejemplo 40. 6-Cloro-8-[4-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol



Se añadió DMF seca (4 ml) a 4-(6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)fenol (100 mg), 4-metilbencenosulfonato de 1,4-dioxan-2-ilmetilo (97 mg) y carbonato de cesio (530 mg), y la mezcla se agitó durante 4 h a 80 °C. Después se añadió una
 5 disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se liofilizó para dar 62 mg del compuesto del título en
 10 forma de su sal de ácido trifluoroacético. 33 mg de esta sal se trataron con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y DCM. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 12 mg del compuesto del título.

15 LC/MS (Método LC5): RT = 1,45 min; m/z = 409,3 [M+H]⁺

Ejemplo 41. 6-Cloro-1-metil-8-[4-(quinazolin-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol



Se añadió DMF seca (4 ml) a 4-(6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)fenol (100 mg), 2-(clorometil)quinazolina (61 mg) y carbonato potásico (224 mg), y la mezcla
 20 se agitó durante 4 h a 80 °C. Después se añadió carbonato potásico adicional (10

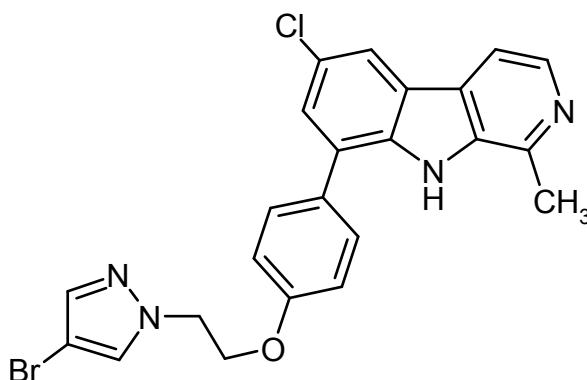
mg) y la mezcla se agitó otras 3 h a 80 °C. Después de enfriar, se añadió una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se liofilizó para dar 37 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. 29 mg de esta sal se trataron con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se agitó durante 2 h. Después el sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 40 °C para dar 18 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,51 min; m/z = 451,2 [M+H]⁺

Ejemplos 42 y 43. 8-(4-[2-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol y 3-bromo-8-(4-[2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol

Se añadió DMF seca (4 ml) a 8-(4-(2-(1H-pirazol-1-il)etoxi)fenil)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (52 mg), seguido de N-bromosuccinimida (44 mg), la mezcla se agitó durante 3 h a 40 °C. Se añadió N-bromosuccinimida (22 mg) adicional y la mezcla se agitó otras 3 h a 40 °C. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían cada uno de los dos productos se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se liofilizó.

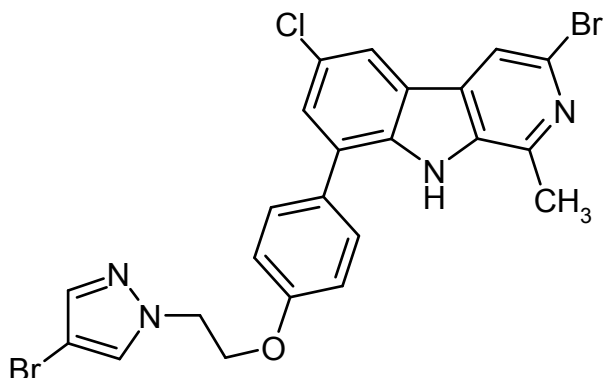
Ejemplo 42. 8-(4-[2-(4-Bromo-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol



Se obtuvieron 7 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,57 min; m/z = 481,1 [M+H]⁺

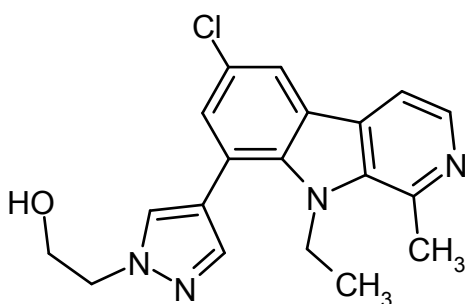
5 Ejemplo 43. 3-Bromo-8-(4-[2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol



Se obtuvieron 5 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC5): RT = 2,13 min; m/z = 559,0 [M+H]⁺

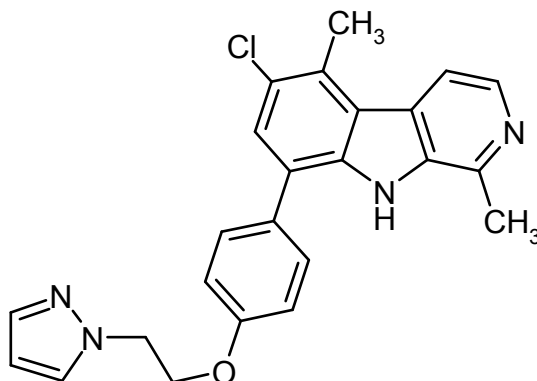
10 Ejemplo 44. 2-[4-(6-Cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-pirazol-1-il]-etanol



15 La sal del ácido trifluoroacético del 8-(1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol (55 mg) se agitó en una mezcla de ACN (1,5 ml) y ácido clorhídrico 2 N (0,5 ml) durante 16 h. Después de separar el disolvente a vacío, el residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se liofilizó para dar 18 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC4): RT = 1,16 min; m/z = 355,2 [M+H]⁺

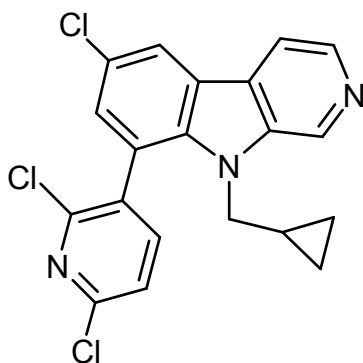
Ejemplo 45. 6-Cloro-1,5-dimetil-8-[4-(2-pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]piridina



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 8, usando 185 mg de 6-cloro-8-yodo-1,5-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol y 170 mg de 1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)-1H-pirazol y tratando la mezcla de reacción en un horno de microondas durante 15 min a 100 °C. Después de purificación por HPLC, el residuo de la extracción con EA se liofilizó directamente usando agua/ACN como disolvente. Se obtuvieron 129 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC5): RT = 1,52 min; m/z = 417,1 [M+H]⁺

Ejemplo 46. 6-Cloro-9-ciclopropilmetil-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-pirido[3,4-b]indol

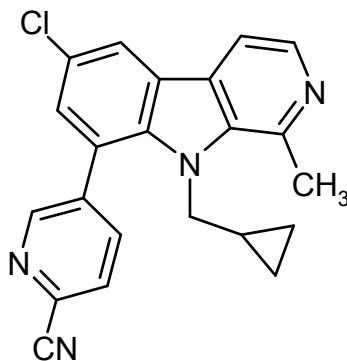


Se disolvió 8-bromo-6-cloro-9-ciclopropilmetil-pirido[3,4-b]indol (3 g, 8,94 mmol) en DME desgasificado (150 ml) y agua desgasificada (48 ml). Después de añadir carbonato sódico (3,8 g, 35,75 mmol) se hizo un barrido con argón de la mezcla de reacción. Después de calentar a temperatura de reflujo, se disolvieron ácido 2,6-dicloro-3-piridinilborónico (3,4 g, 17,72 mmol) y BDFP (1,46 g, 1,79 mmol) en DMF seca (45 ml), y la disolución se añadió a la mezcla de reacción mediante una

bomba de jeringa durante 8 h. Después de 2,5 h se añadió una cantidad extra de 1,46 g (1,79 mmol) de BDFP a la mezcla de reacción. Cuando se terminó la adición mediante la bomba de jeringa, la mezcla se enfrió, se filtró, el precipitado se lavó con DCM y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. Se obtuvieron 1,33 g del compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético del 6-cloro-9-ciclopropilmetil-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-pirido[3,4-b]indol. Esta sal se disolvió en EA, y la disolución se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de 30 g de SiO₂ (EA:HEP 4:1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío y el residuo se trató con una mezcla de HEP/EA (15 ml, 4:1) y la mezcla se trató en un baño de ultrasonidos. El disolvente se separó a vacío y el sólido obtenido se secó con alto vacío para dar 711 mg del compuesto del título.

LC/MS (Método LC3): RT = 1,08 min; m/z = 402,0 [M+H]⁺

Ejemplo 47. 5-(6-Cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-piridina-2-carbonitrilo

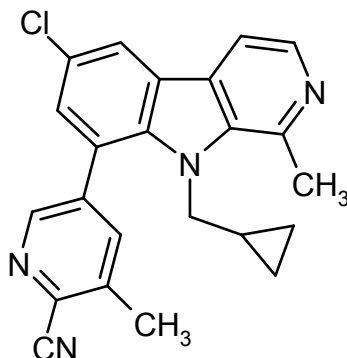


Se cargaron dioxano desgasificado (15 ml, abs.) y agua desgasificada (4 ml) en un matraz de dos bocas de 25 ml en atmósfera de argón. Se añadieron 8-bromo-6-cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-pirido[3,4-b]indol (300 mg, 0,86 mmol), carbonato sódico (272,8 mg, 2,57 mmol), éster de pinacol del ácido 2-cianopiridina-5-borónico (217,0 mg, 0,94 mmol) y BDFP (175,2 mg, 0,21 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 12 h. Se añadió EA (5 ml), la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho kieselgur y se eluyó con EA (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC

preparativa. Se obtuvieron 149 mg (36%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC6): RT = 1,10 min; m/z = 373,2 [M+H]⁺

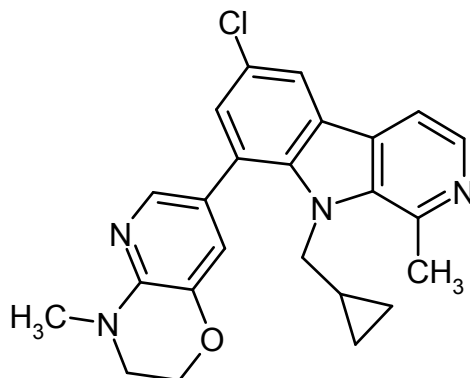
Ejemplo 48. 5-(6-Cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-3-metil-
5 piridina-2-carbonitrilo



Se hicieron reaccionar el 8-bromo-6-cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-pirido[3,4-b]indol
(300,0 mg, 0,86 mmol), carbonato de cesio (559,0 mg, 1,72 mmol), BDFP (201,0
mg, 0,25 mmol) y éster de pinacol del ácido 2-ciano-3-metilpiridina-5-borónico (419
10 mg, 1,72 mmol) y se trataron de forma análoga a la descrita para el compuesto del
ejemplo 47. Se obtuvieron 273 mg (64%) del compuesto del título en forma de su
sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC6): RT = 1,13 min; m/z = 387,1 [M+H]⁺

Ejemplo 49. 6-Cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-
15 b][1,4]oxazin-7-il)-9H-pirido[3,4-b]indol

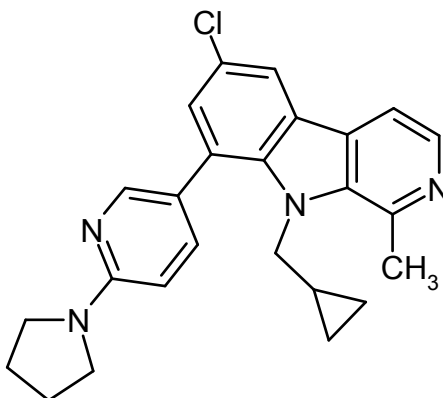


Se hicieron reaccionar el 8-bromo-6-cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-pirido[3,4-b]indol
(250,0 mg, 0,71 mmol), carbonato sódico (227,3 mg, 2,15 mmol), BDFP (146,0 mg,

0,18 mmol) y 4-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (197 mg, 0,72 mmol) y se trataron de forma análoga a la descrita para el compuesto del ejemplo 47. Se obtuvieron 335 mg (88%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

- 5 LC/MS (Método LC6): RT = 1,09 min; m/z = 419,2 [M+H]⁺

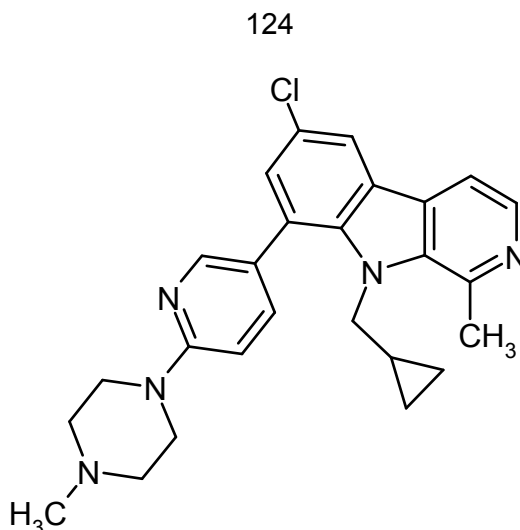
Ejemplo 50. 6-Cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-8-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol



- Se hicieron reaccionar el 8-bromo-6-cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-pirido[3,4-b]indol (270 mg, 0,77 mmol), carbonato de cesio (403 mg, 1,54 mmol), 2-(pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (424 mg, 1,55 mmol) y BDFP (45 mg) y se trataron de forma análoga a la descrita para el compuesto del ejemplo 47. Se obtuvieron 213 mg (52%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

- 15 LC/MS (Método LC6): RT = 1,01 min; m/z = 417,2 [M+H]⁺

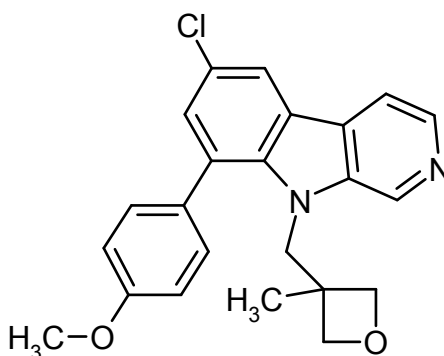
Ejemplo 51. 6-Cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-8-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-pirido[3,4-b]indol



Se hicieron reaccionar el 8-bromo-6-cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-pirido[3,4-b]indol (270 mg, 0,77 mmol), carbonato de cesio (504 mg, 1,55 mmol), éster de pinacol del ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-5-borónico (469 mg, 1,55 mmol) y BDFP (181 mg, 0,22 mmol) y se trataron de forma análoga a la descrita para el compuesto del ejemplo 47. Se obtuvieron 320 mg (74%) del compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

LC/MS (Método LC6): RT = 0,93 min; m/z = 446,2 [M+H]⁺

Ejemplo 52. 6-Cloro-8-(4-metoxi-fenil)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indol

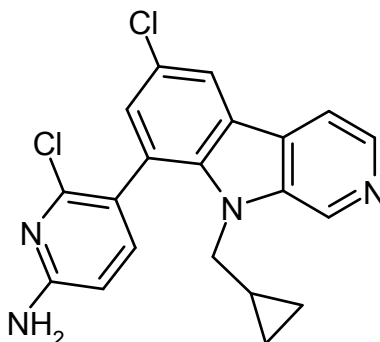


Un recipiente de reacción de microondas se cargó con 8-bromo-6-cloro-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indol (173 mg), carbonato sódico (201 mg), 2-(4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (166 mg), BDFP (77 mg), DME (6 ml) y agua (2 ml). Después de 12 min a 130 °C en un horno de microondas la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó primero por cromatografía en gel de sílice seguido de una purificación adicional por RP HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, el ACN se

separó a vacío, la fase acuosa se ajustó a pH básico con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 103 mg del compuesto del título.

- 5 LC/MS (Método LC5): RT = 1,70 min; m/z = 393,3 [M+H]⁺

Ejemplo 53. 6-Cloro-5-(6-cloro-9-ciclopropilmetil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-piridin-2-ilamina



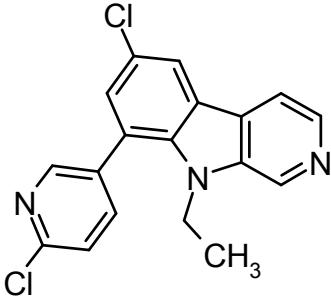
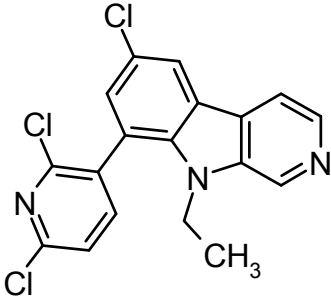
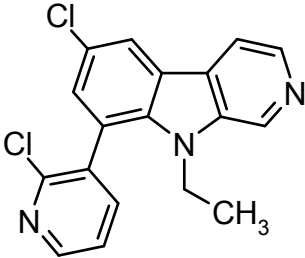
- En un recipiente de microondas se disolvió el 6-cloro-9-ciclopropilmetil-8-(2,6-
10 dicloro-piridin-3-il)-pirido[3,4-b]indol (20 mg) en N-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml), y se
añadió una disolución de amoníaco (0,1 ml, 25% en agua). Después de 2 h a 160
°C en un horno de microondas se añadió disolución de amoníaco adicional (0,1 ml)
y se continuó calentando a 1,75 h a 200 °C. Después de enfriar, la mezcla se
concentró a vacío y el residuo se purificó por RP HPLC preparativa. Las fracciones
15 que contenían el producto se combinaron, el ACN se separó a vacío y el residuo se
liofilizó para dar 30 mg del compuesto del título en forma de su sal de ácido
trifluoroacético.

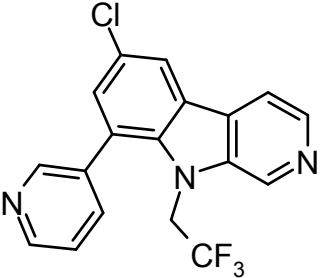
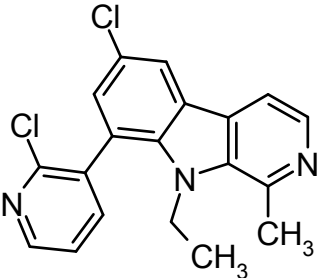
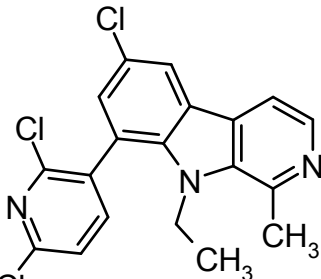
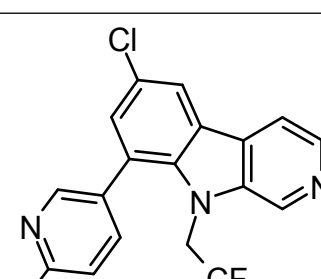
LC/MS (Método LC5): RT = 1,59 min; m/z = 383,1 [M+H]⁺

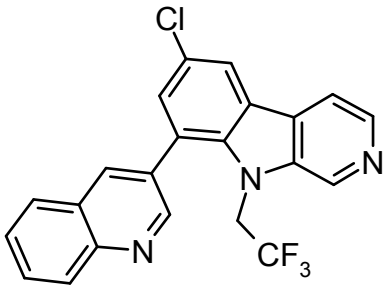
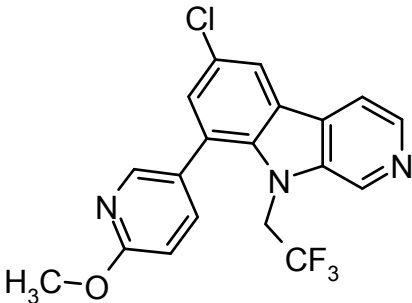
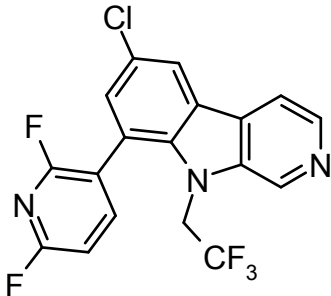
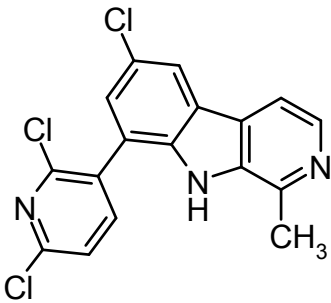
- Los compuestos de ejemplo de fórmula I citados en la tabla 1 se sintetizaron de
20 forma análoga a las síntesis de los compuestos de ejemplo de la fórmula I descritos
antes. En la tabla, en la columna "Ej. n°" se da el número del ejemplo, en la
columna "LC/MS" se da el número del método de HPLC especificado antes que se
usó en la caracterización por LC/MS del compuesto de ejemplo, en la columna "RT"
se da el tiempo de retención observado por HPLC, y en la columna "MS" se da la
25 relación de masa a carga m/z del ion molecular observado o un ion relacionado y la
clase de ion. Como en el caso de los compuestos de fórmula I cuya síntesis se ha

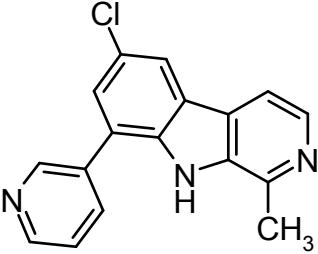
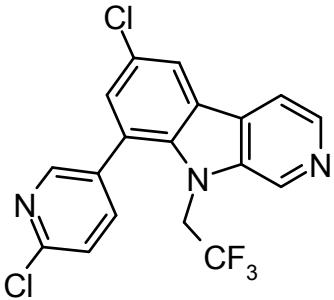
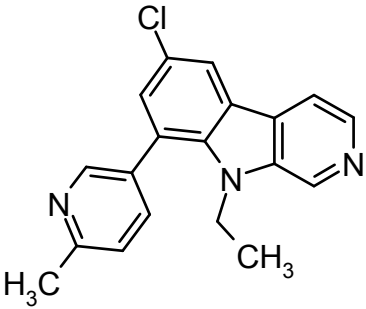
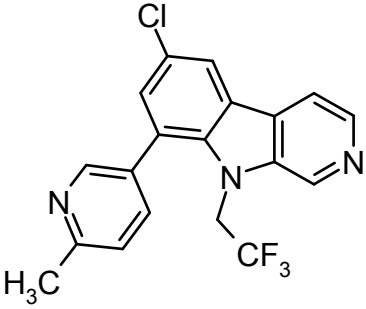
descrito con detalle antes, el método de ionización en la caracterización por MS era ES+ si el ion especificado es $[M+H]^+$ u otro ion positivo, y ES- si el ion especificado es $[M-H]^-$ u otro ion negativo.

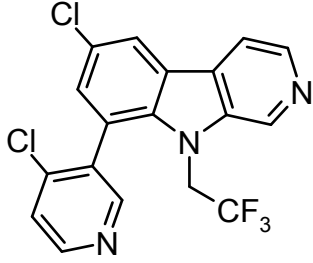
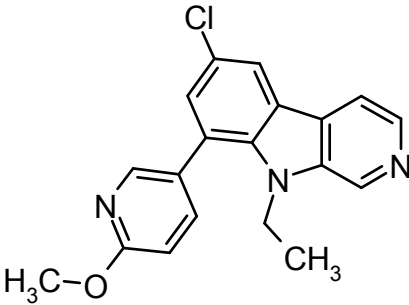
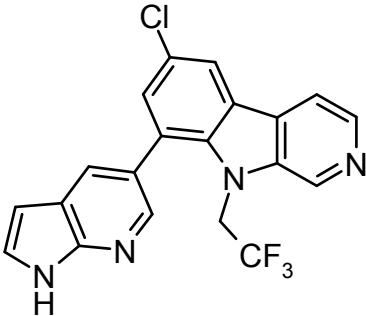
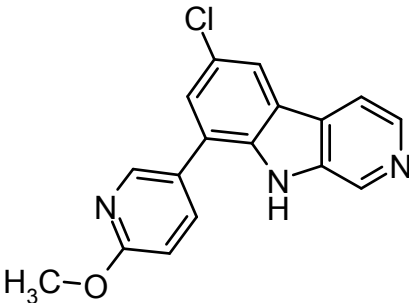
Tabla 1

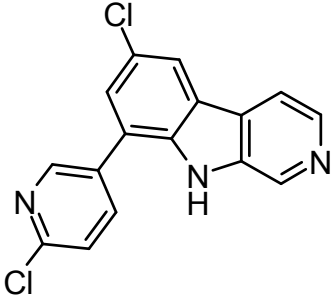
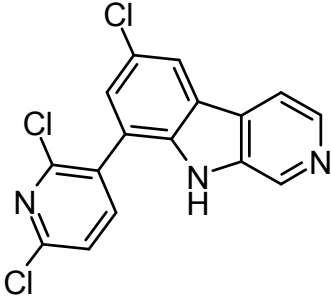
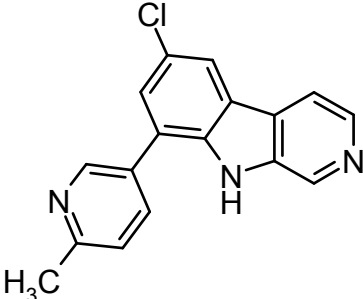
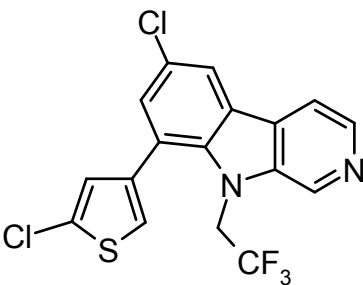
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
54		6-Cloro-8-(6-cloro-piridin-3-il)-9-etil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC10	2,77	342,0 $[M+H]^+$
55		6-Cloro-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-9-etil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC9	2,10	376,1 $[M+H]^+$
56		6-Cloro-8-(2-cloro-piridin-3-il)-9-etil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC11	2,62	342,1 $[M+H]^+$

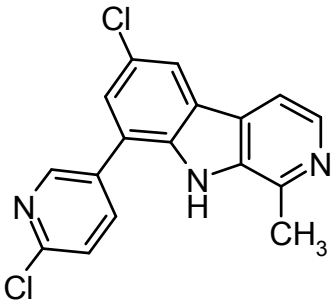
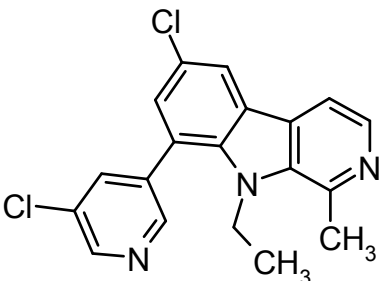
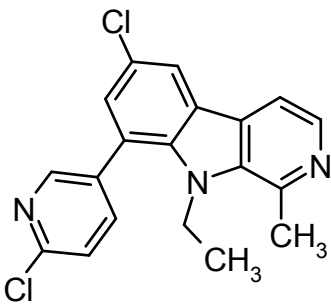
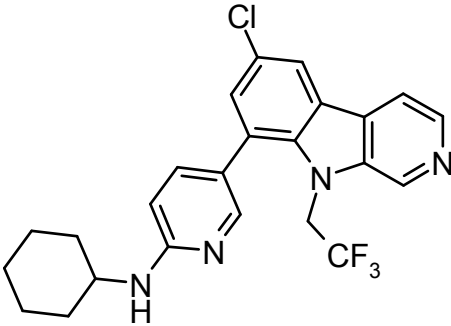
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
57		6-Cloro-8-piridin-3-il-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC1	1,21	362,1 [M+H] ⁺
58		6-Cloro-8-(2-cloro-piridin-3-il)-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC1	1,36	356,1 [M+H] ⁺
59		6-Cloro-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,15	390,1 [M+H] ⁺
60		5-[6-Cloro-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il]-piridina-2-carbonitrilo	LC8	3,86	387,2 [M+H] ⁺

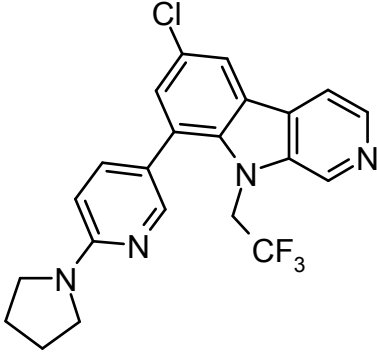
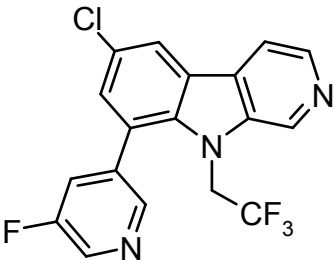
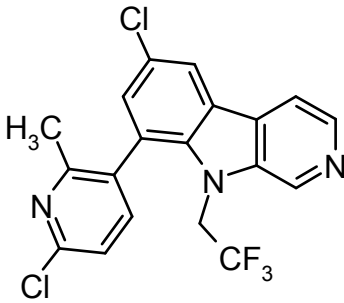
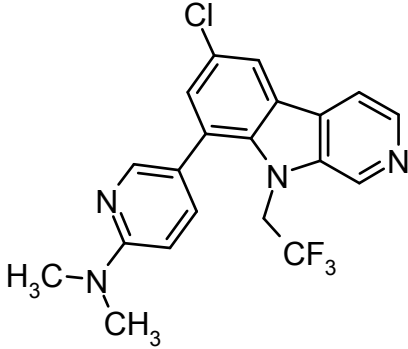
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
61		6-Cloro-8-quinolin-3-il-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,45	412,2 [M+H] ⁺
62		6-Cloro-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC11	2,85	392,1 [M+H] ⁺
63		6-Cloro-8-(2,6-difluoro-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC11	2,84	398,2 [M+H] ⁺
64		6-Cloro-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,05	362,0 [M+H] ⁺

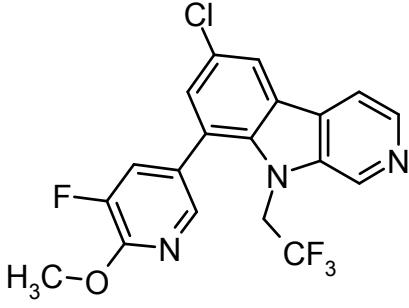
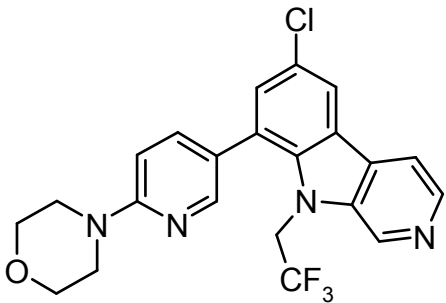
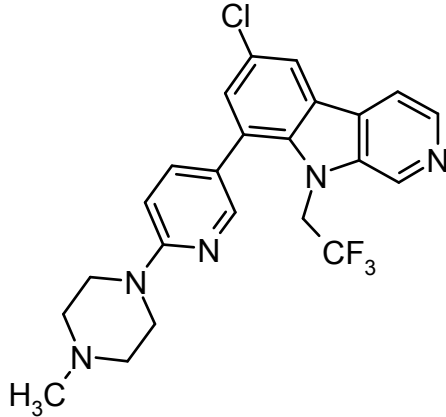
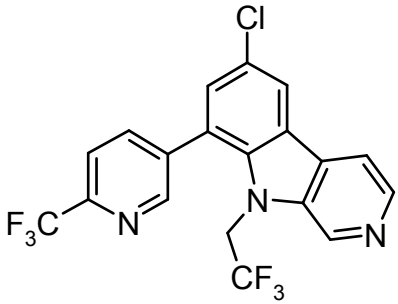
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
65		6-Cloro-1-metil-8-piridin-3-il-9H-pirido[3,4-b]indol	LC11	2,12	294,2 [M+H] ⁺
66		6-Cloro-8-(6-cloro-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,89	396,2 [M+H] ⁺
67		6-Cloro-9-etil-8-(6-metil-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC11	2,10	322,2 [M+H] ⁺
68		6-Cloro-8-(6-metil-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC11	2,22	376,2 [M+H] ⁺

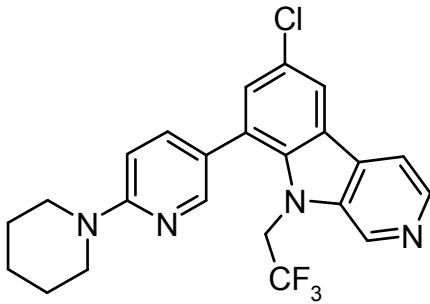
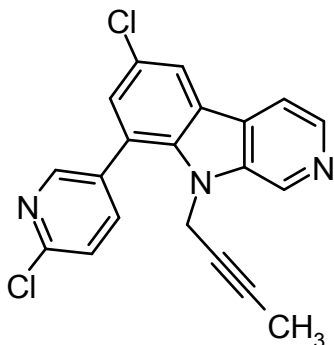
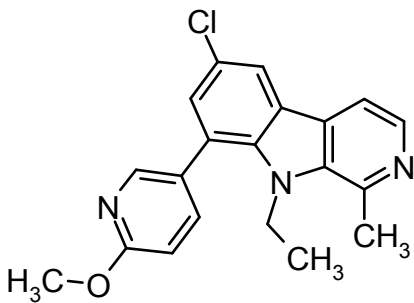
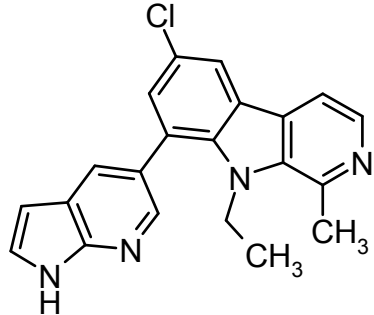
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
69		6-Cloro-8-(4-cloro-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC1	1,46	396,0 [M+H] ⁺
70		6-Cloro-9-etil-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC11	2,77	338,2 [M+H] ⁺
71		6-Cloro-8-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,52	401,2 [M+H] ⁺
72		6-Cloro-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,35	310,1 [M+H] ⁺

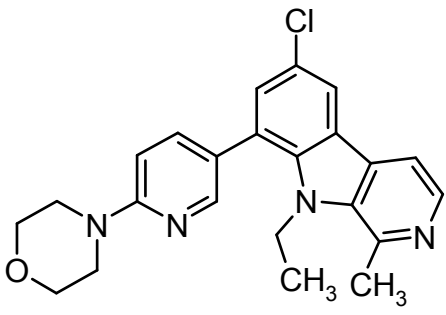
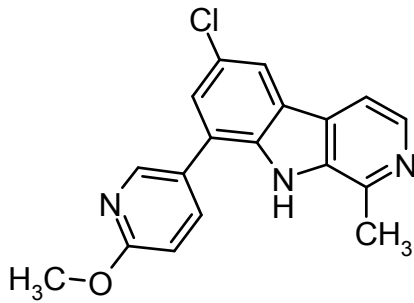
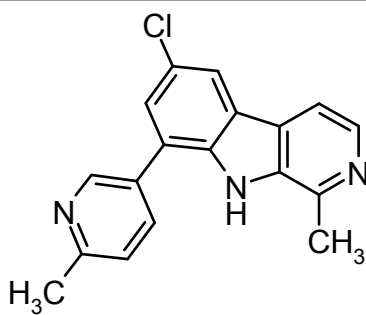
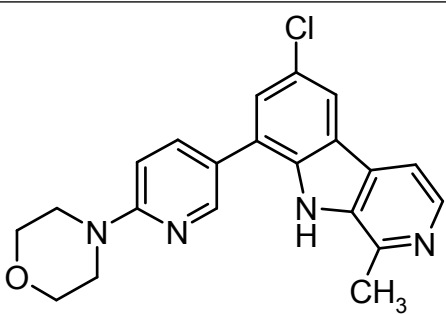
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
73		6-Cloro-8-(6-cloro-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC1	1,34	314,0 [M+H] ⁺
74		6-Cloro-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC1	1,43	348,0 [M+H] ⁺
75		6-Cloro-8-(6-metil-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC1	1,06	294,1 [M+H] ⁺
76		6-Cloro-8-(5-cloro-tiofen-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,29	401,1 [M+H] ⁺

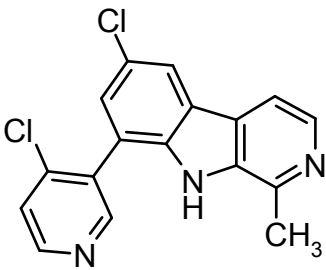
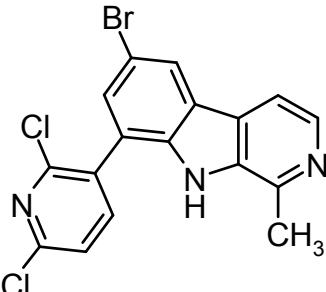
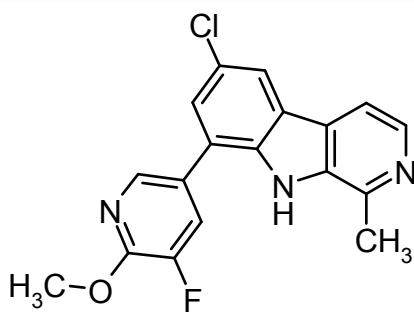
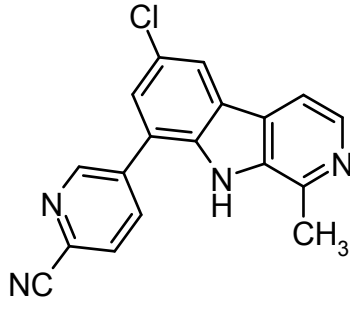
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
77		6-Cloro-8-(6-cloro- piridin-3-il)-1-metil- 9H-pirido[3,4- b]indol	LC3	1,03	328,0 [M+H] ⁺
78		6-Cloro-8-(5-cloro- piridin-3-il)-9-etil-1- metil-9H-pirido[3,4- b]indol	LC1	1,40	356,1 [M+H] ⁺
79		6-Cloro-8-(6-cloro- piridin-3-il)-9-etil-1- metil-9H-pirido[3,4- b]indol	LC3	1,09	356,0 [M+H] ⁺
80		(5-[6-Cloro-9- (2,2,2-trifluoro-etil)- 9H-pirido[3,4- b]indol-8-il]-piridin- 2-il)-ciclohexil- amina	LC6	1,11	459,3 [M+H] ⁺

Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
81		6-Cloro-8-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	2,68	431,1 [M+H] ⁺
82		6-Cloro-8-(5-fluoro-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,29	380,0 [M+H] ⁺
83		6-Cloro-8-(6-cloro-2-metil-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,62	410,0 [M+H] ⁺
84		(5-[6-Cloro-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il]-piridin-2-il)-dimetil-amina	LC12	2,57	405,1 [M+H] ⁺

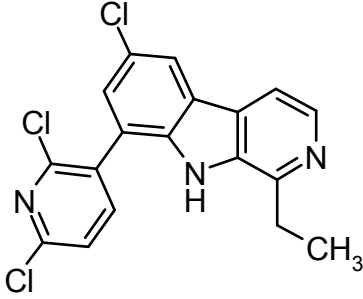
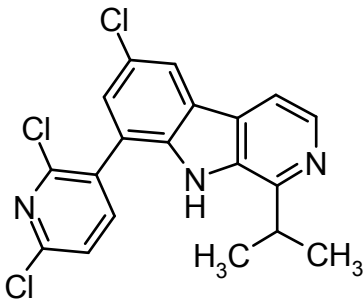
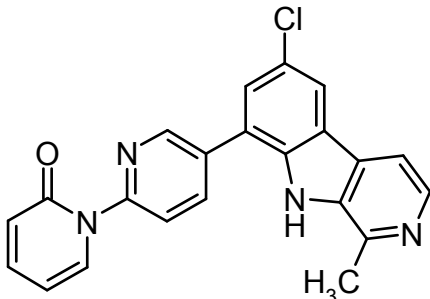
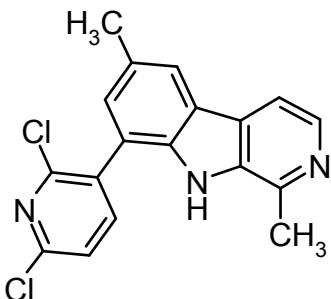
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
85		6-Cloro-8-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,82	410,2 [M+H] ⁺
86		6-Cloro-8-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,55	447,1 [M+H] ⁺
87		6-Cloro-8-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	2,82	460,1 [M+H] ⁺
88		6-Cloro-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-8-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,75	430,0 [M+H] ⁺

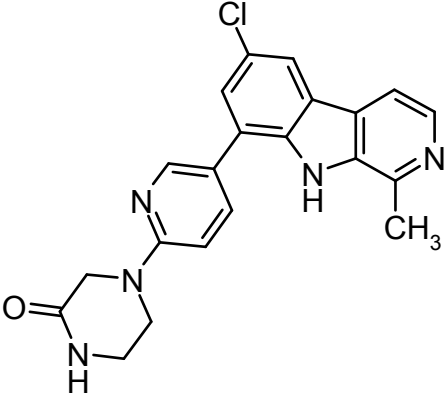
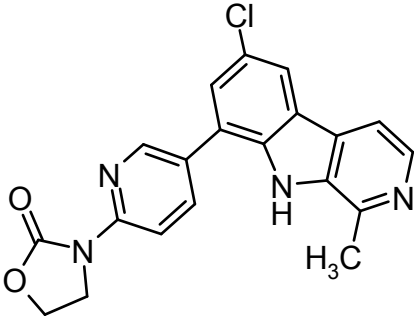
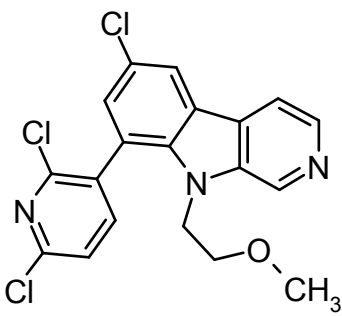
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
89		6-Cloro-8-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,72	445,2 [M+H] ⁺
90		9-But-2-inil-6-cloro-8-(6-cloro-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,35	366,1 [M+H] ⁺
91		6-Cloro-9-etil-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,25	352,2 [M+H] ⁺
92		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,06	361,2 [M+H] ⁺

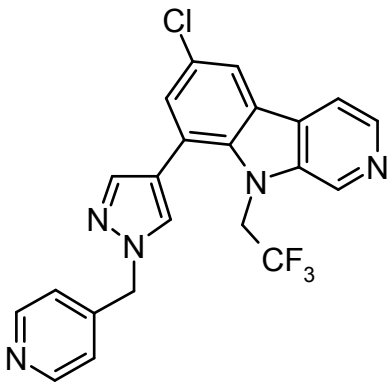
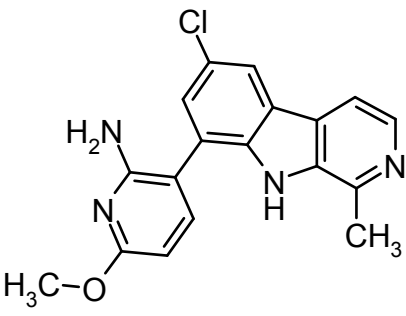
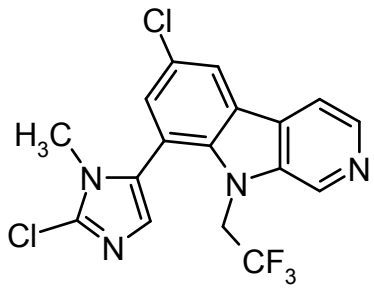
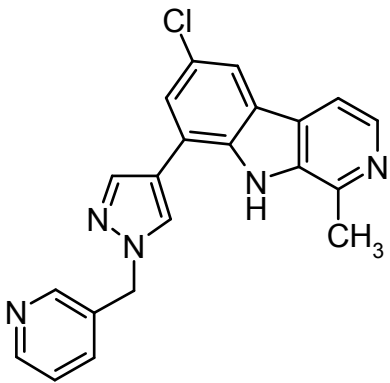
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
93		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	0,97	407,2 [M+H] ⁺
94		6-Cloro-8-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,07	324,2 [M+H] ⁺
95		6-Cloro-1-metil-8-(6-metil-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,07	308,2 [M+H] ⁺
96		6-Cloro-1-metil-8-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,02	377,3 [M-H] ⁻

Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
97		6-Cloro-8-(4-cloro-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,52	328,0 [M+H] ⁺
98		6-Bromo-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,21	406,1 [M+H] ⁺
99		6-Cloro-8-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,09	342,1 [M+H] ⁺
100		5-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-piridina-2-carbonitrilo	LC6	1,01	319,1 [M+H] ⁺

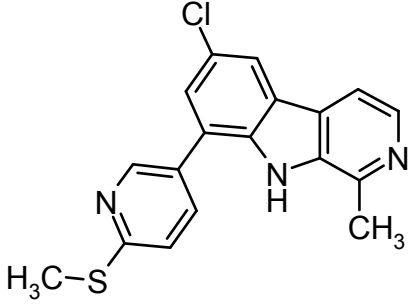
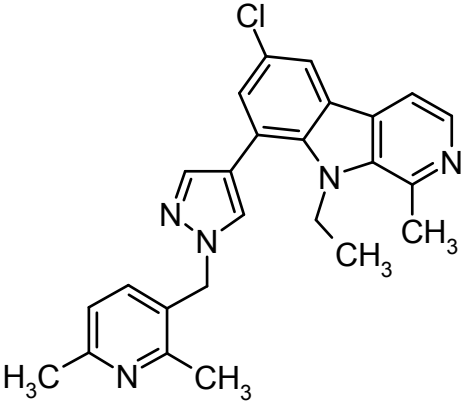
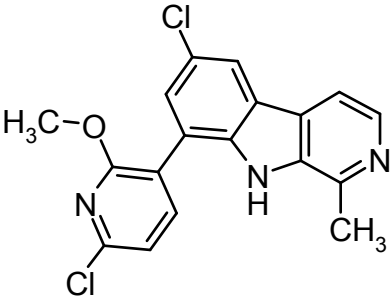
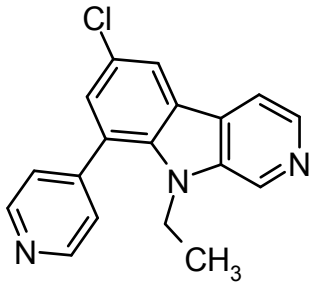
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
101		6-Cloro-1-metil-8-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,32	377,3 [M+H] ⁺
102		6-Cloro-8-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,02	352,1 [M+H] ⁺
103		6-Cloro-8-(2-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	0,99	358,1 [M+H] ⁺
104		6-Cloro-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	0,98	338,1 [M+H] ⁺

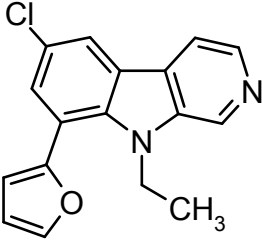
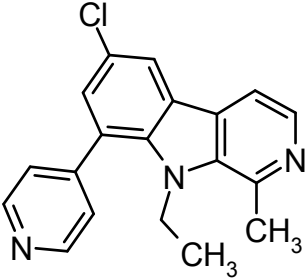
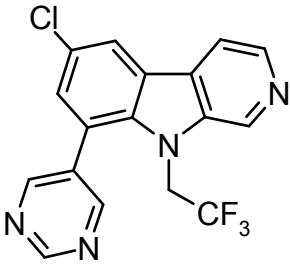
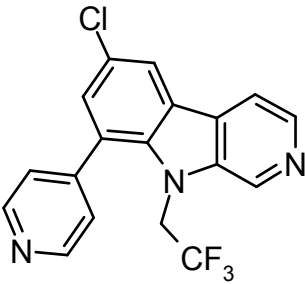
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
105		6-Cloro-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-1-etil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,54	376,1 [M+H] ⁺
106		6-Cloro-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-1-isopropil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,04	390,1 [M+H] ⁺
107		5'-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-[1,2']bipiridinil-2-ona	LC3	1,00	387,0 [M+H] ⁺
108		8-(2,6-Dicloro-piridin-3-il)-1,6-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,27	342,1 [M+H] ⁺

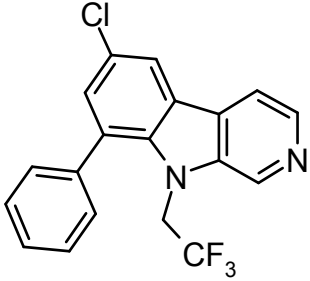
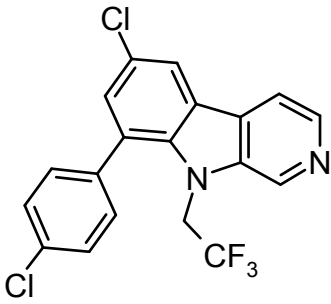
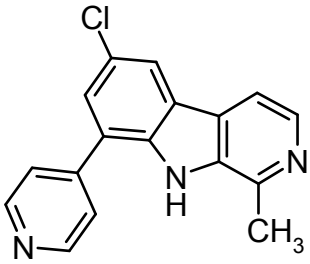
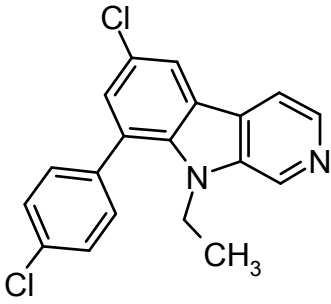
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
109		4-[5-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-piridin-2-il]-piperazin-2-ona	LC3	0,94	392,0 [M+H] ⁺
110		3-[5-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-piridin-2-il]-oxazolidin-2-ona	LC3	1,02	379,0 [M+H] ⁺
111		6-Cloro-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-9-(2-metoxi-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,14	406,0 [M+H] ⁺

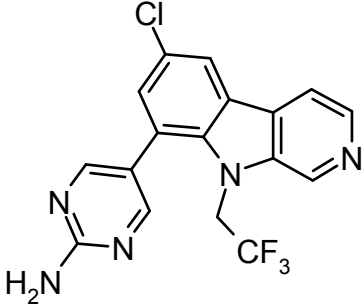
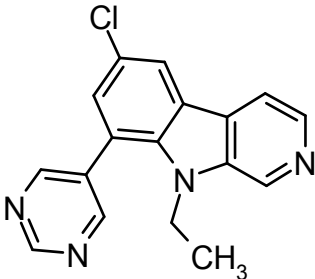
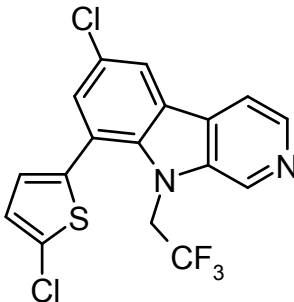
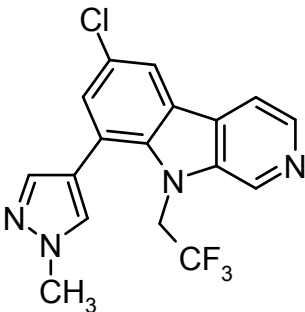
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
112		6-Cloro-8-(1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,01	442,0 [M+H] ⁺
113		3-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-6-metoxi-piridin-2-ilamina	LC8	3,03	339,1 [M+H] ⁺
114		6-Cloro-8-(2-cloro-3-metil-3H-imidazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,12	399,1 [M+H] ⁺
115		6-Cloro-1-metil-8-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,17	374,3 [M+H] ⁺

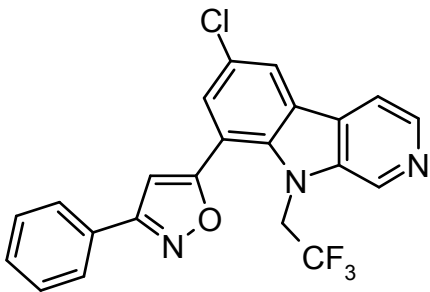
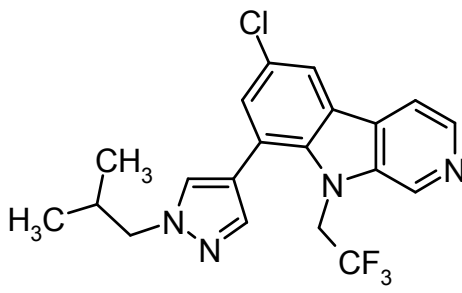
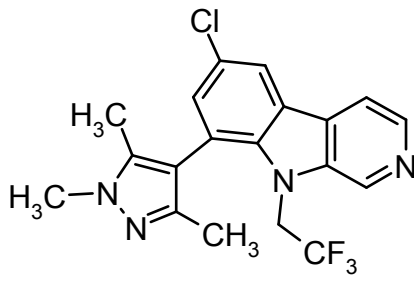
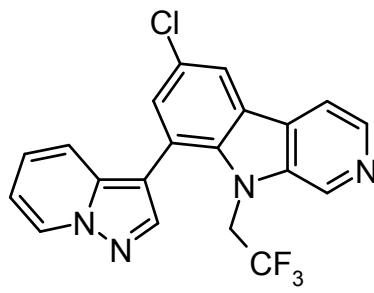
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
116		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,22	402,3 [M+H] ⁺
117		Éster metílico del ácido 6-cloro-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico	LC4	2,06	420,1 [M+H] ⁺
118		6-Cloro-1-metil-8-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,24	390,4 [M-H] ⁻
119		8-(2-Benciloxi-piridin-3-il)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,73	400,1 [M+H] ⁺

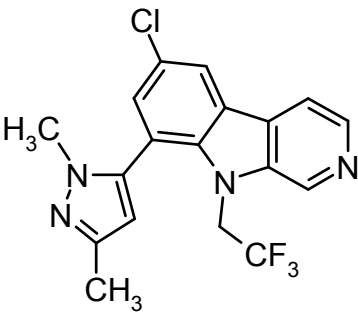
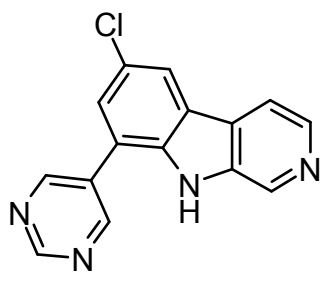
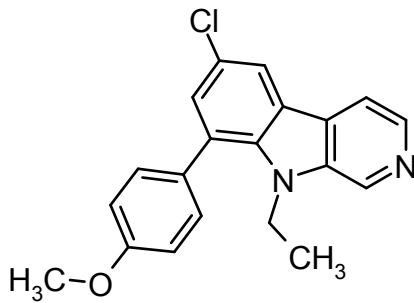
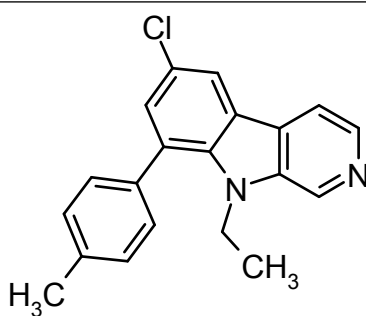
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
120		6-Cloro-1-metil-8-(6-metilsulfanil-piridin-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,45	340,1 [M+H] ⁺
121		6-Cloro-8-[1-(2,6-dimetil-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,08	430,3 [M+H] ⁺
122		6-Cloro-8-(6-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,52	358,2 [M+H] ⁺
123		6-Cloro-9-etil-8-piridin-4-il-9H-pirido[3,4-b]indol	LC9	1,49	308,2 [M+H] ⁺

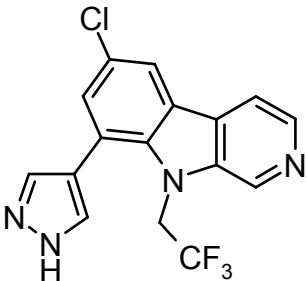
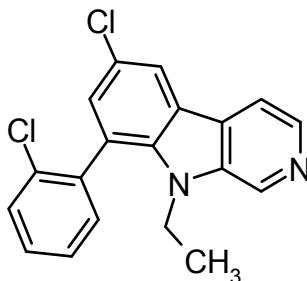
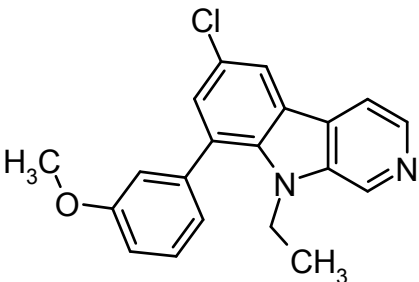
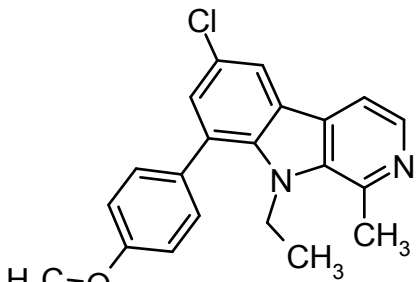
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
124		6-Cloro-9-etil-8-furano-2-il-9H-pirido[3,4-b]indol	LC2	1,35	297,1 [M+H] ⁺
125		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-piridin-4-il-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	0,95	322,1 [M+H] ⁺
126		6-Cloro-8-pirimidin-5-il-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC1	1,30	363,1 [M+H] ⁺
127		6-Cloro-8-piridin-4-il-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC1	1,20	362,1 [M+H] ⁺

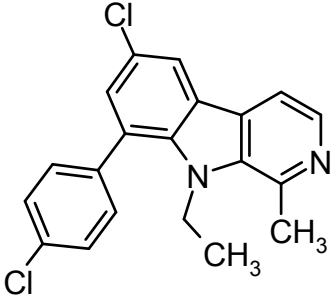
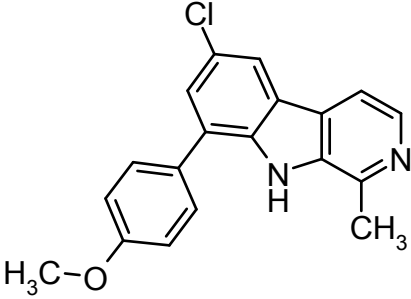
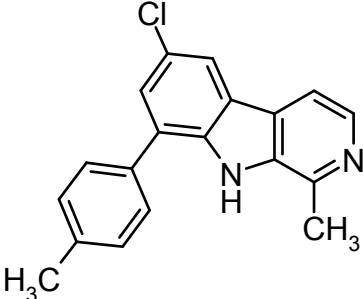
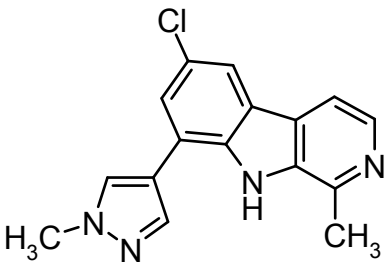
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
128		6-Cloro-8-fenil-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	4,54	361,0 [M+H] ⁺
129		6-Cloro-8-(4-cloro-fenil)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,35	394,9 [M+H] ⁺
130		6-Cloro-1-metil-8-piridin-4-il-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	0,86	294,0 [M+H] ⁺
131		6-Cloro-8-(4-cloro-fenil)-9-etil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC11	3,10	341,2 [M+H] ⁺

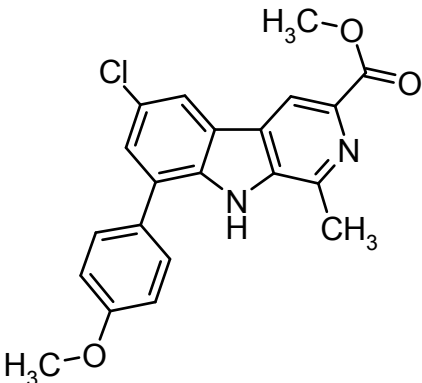
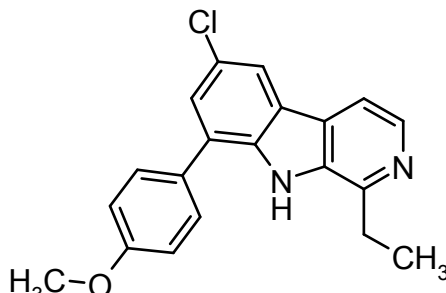
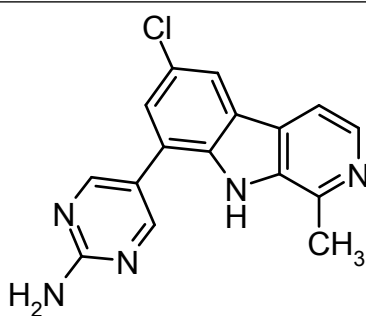
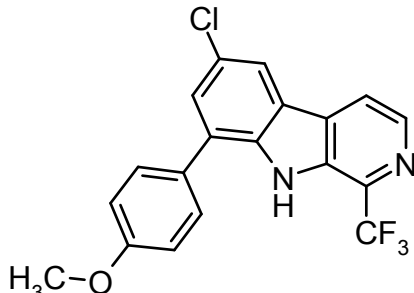
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
132		5-[6-Cloro-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il]-pirimidin-2-ilamina	LC11	2,39	378,2 [M+H] ⁺
133		6-Cloro-9-etil-8-pirimidin-5-il-9H-pirido[3,4-b]indol	LC1	1,20	309,1 [M+H] ⁺
134		6-Cloro-8-(5-cloro-tiofen-2-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	4,22	401,0 [M+H] ⁺
135		6-Cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,17	365,1 [M+H] ⁺

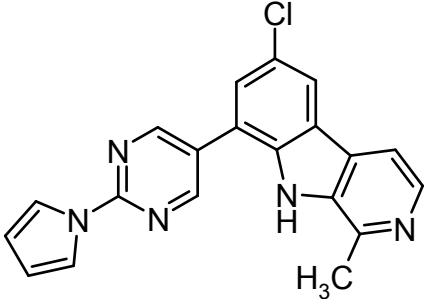
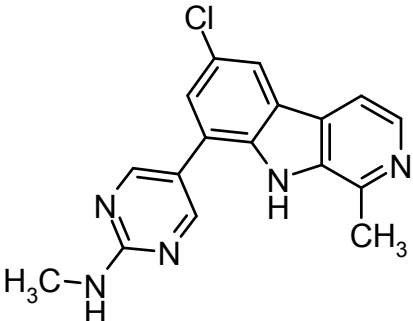
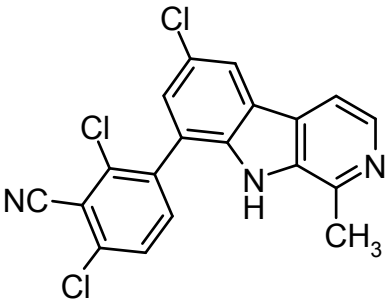
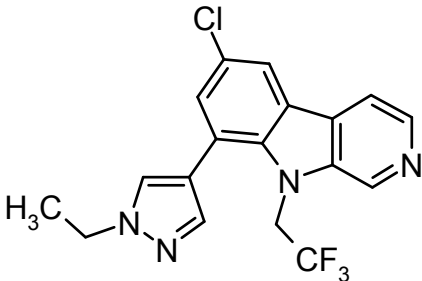
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
136		6-Cloro-8-(3-fenil-isoxazol-5-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	4,60	428,2 [M+H] ⁺
137		6-Cloro-8-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,79	407,1 [M+H] ⁺
138		6-Cloro-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,40	393,1 [M+H] ⁺
139		6-Cloro-8-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,47	401,1 [M+H] ⁺

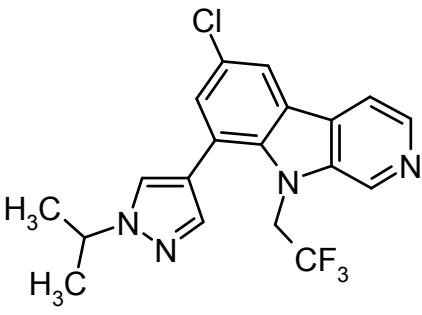
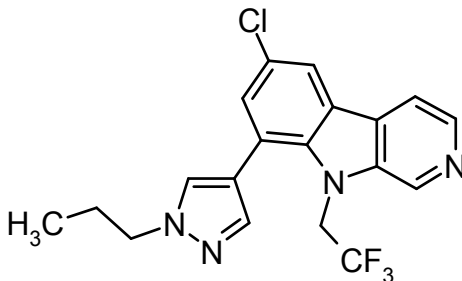
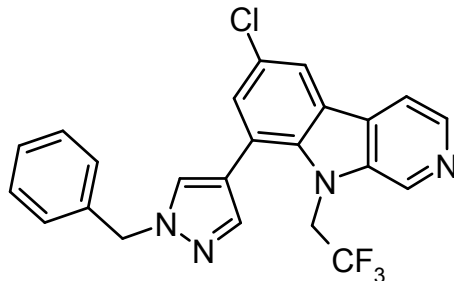
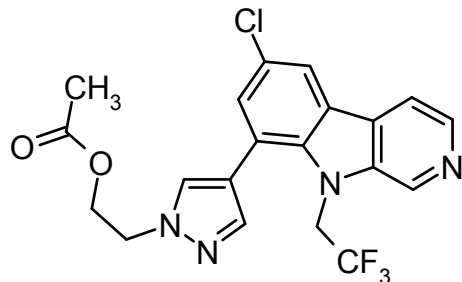
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
140		6-Cloro-8-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,16	379,0 [M+H] ⁺
141		6-Cloro-8-pirimidin-5-il-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	0,88	281,1 [M+H] ⁺
142		6-Cloro-9-etil-8-(4-metoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,14	337,20 [M+H] ⁺
143		6-Cloro-9-etil-8-p-tolil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,22	321,1 [M+H] ⁺

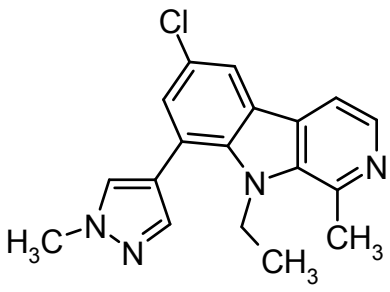
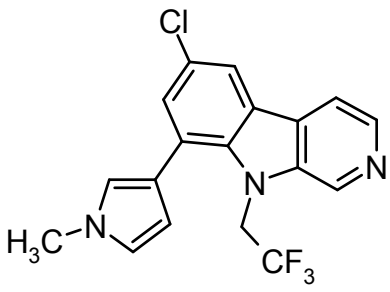
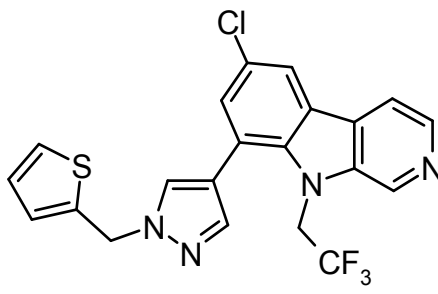
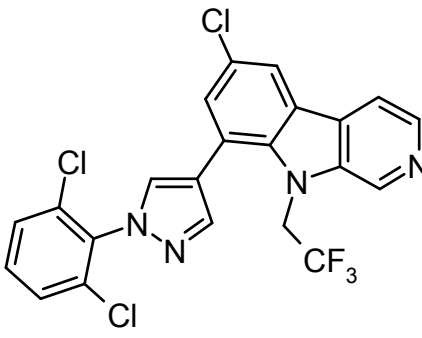
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
144		6-Cloro-8-(1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC12	3,09	351,1 [M+H] ⁺
145		6-Cloro-8-(2-cloro-fenil)-9-etil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,96	341,1 [M+H] ⁺
146		6-Cloro-9-etil-8-(3-metoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,91	337,1 [M+H] ⁺
147		6-Cloro-9-etil-8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,70	351,2 [M+H] ⁺

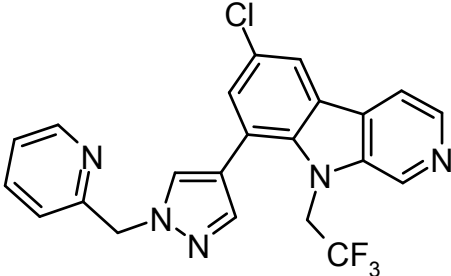
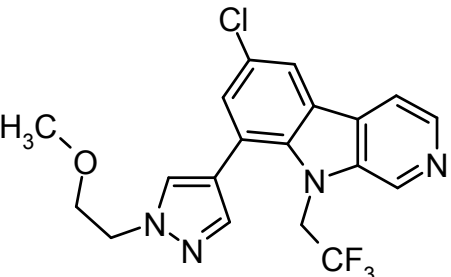
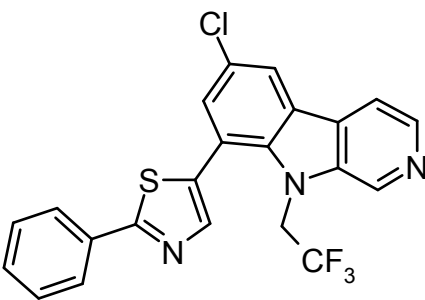
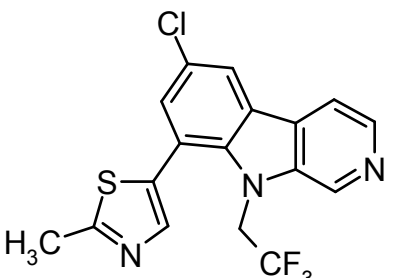
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
148		6-Cloro-8-(4-cloro-fenil)-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,64	355,1 [M+H] ⁺
149		6-Cloro-8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,10	323,1 [M+H] ⁺
150		6-Cloro-1-metil-8-p-tolil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,15	305,3 [M-H] ⁻
151		6-Cloro-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	2,80	297,2 [M+H] ⁺

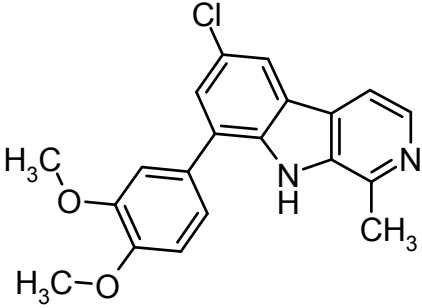
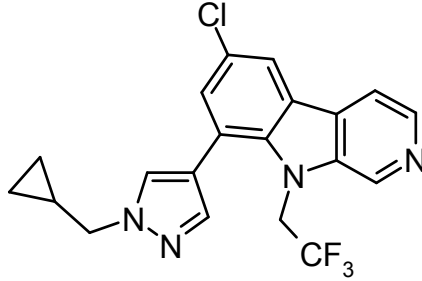
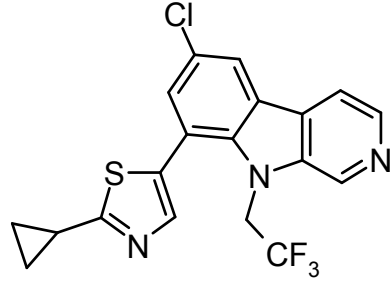
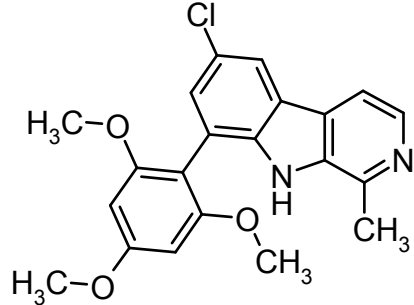
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
152		Éster metílico del ácido 6-cloro-8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico	LC6	1,36	381,1 [M+H] ⁺
153		6-Cloro-1-etil-8-(4-metoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,01	337,1 [M+H] ⁺
154		5-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-pirimidin-2-ilamina	LC3	0,80	310,1 [M+H] ⁺
155		6-Cloro-8-(4-metoxi-fenil)-1-trifluorometil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,32	377,1 [M+H] ⁺

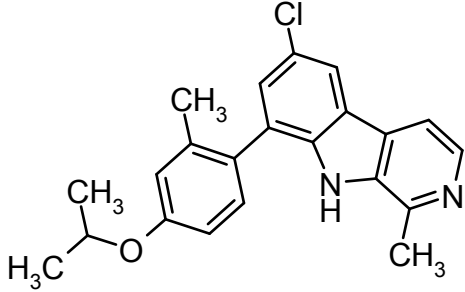
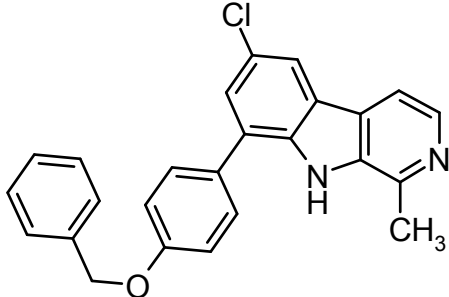
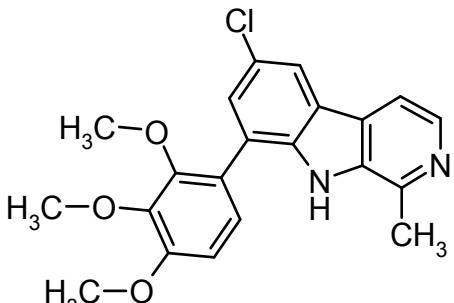
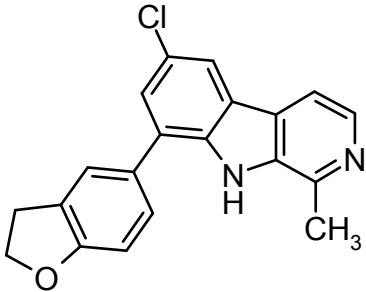
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
156		6-Cloro-1-metil-8-(2-pirrol-1-il-pirimidin-5-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,01	360,1 [M+H] ⁺
157		[5-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-pirimidin-2-il]-metil-amina	LC6	0,99	324,1 [M+H] ⁺
158		2,6-Dicloro-3-(6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-benzonitrilo	LC8	3,64	386,1 [M+H] ⁺
159		6-Cloro-8-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,12	379,0 [M+H] ⁺

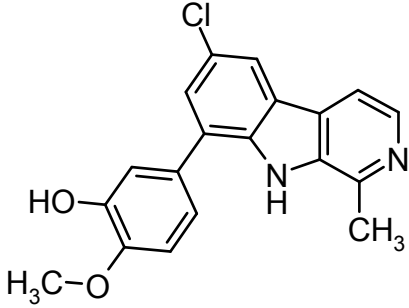
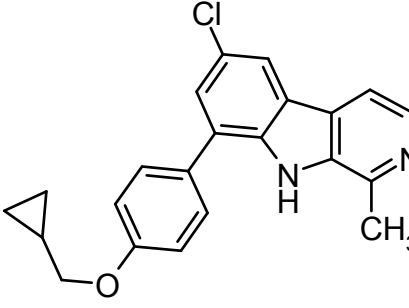
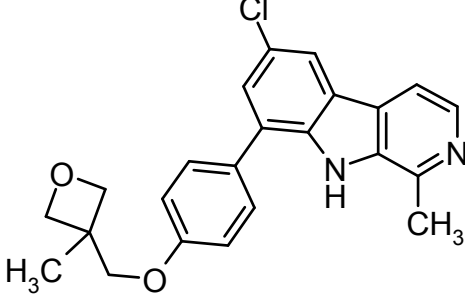
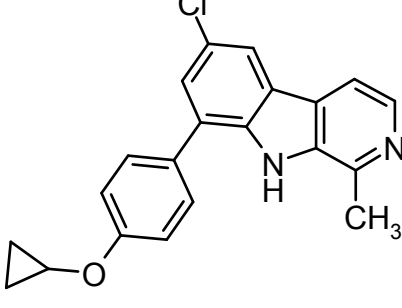
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
160		6-Cloro-8-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,18	393,0 [M+H] ⁺
161		6-Cloro-8-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,16	393,0 [M+H] ⁺
162		8-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,91	441,2 [M+H] ⁺
163		Éster de 2-(4-[6-cloro-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il]-pirazol-1-il)-etilo del ácido acético	LC3	1,12	437,0 [M+H] ⁺

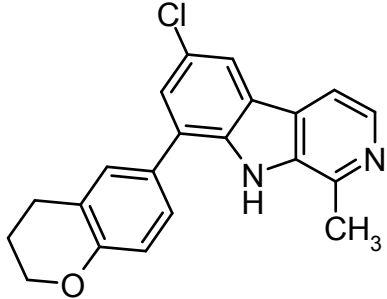
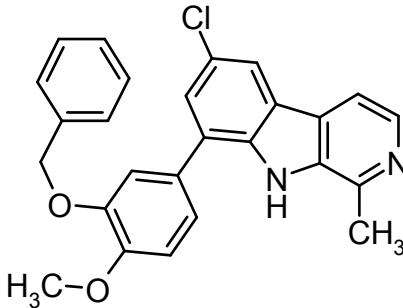
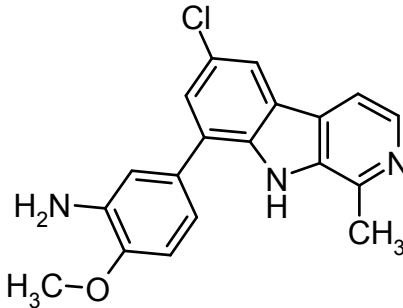
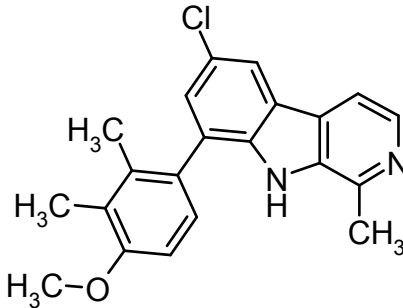
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
164		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	2,87	325,1 [M+H] ⁺
165		6-Cloro-8-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,25	364,0 [M+H] ⁺
166		6-Cloro-8-(1-tiofen-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,21	491,1 [M-H+FA] ⁻
167		6-Cloro-8-[1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,28	495,1 [M+H] ⁺

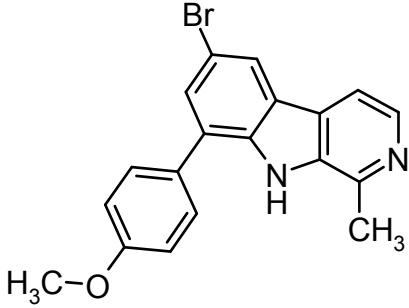
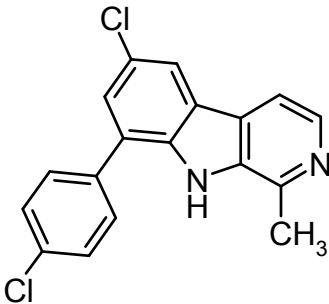
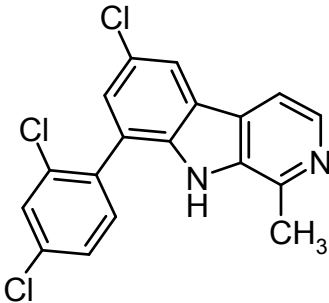
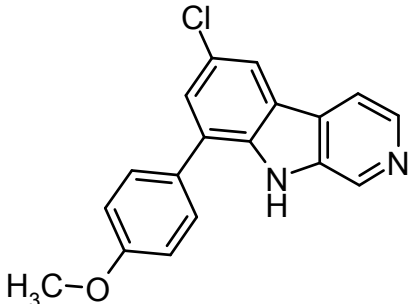
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
168		6-Cloro-8-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,10	442,1 [M+H] ⁺
169		6-Cloro-8-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,09	409,2 [M+H] ⁺
170		6-Cloro-8-(2-fenil-tiazol-5-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,37	444,1 [M+H] ⁺
171		6-Cloro-8-(2-metil-tiazol-5-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,17	382,1 [M+H] ⁺

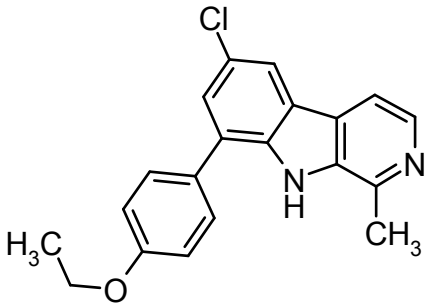
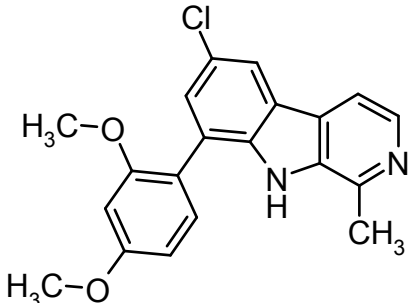
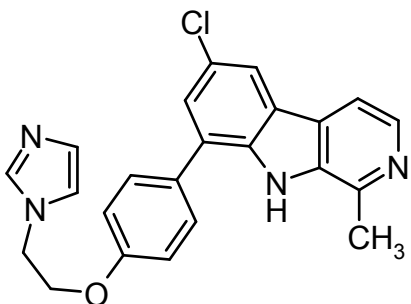
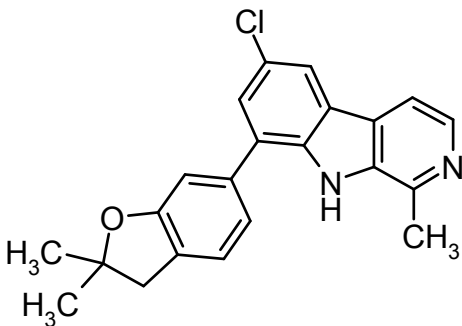
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
172		6-Cloro-8-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	0,95	353,3 [M+H] ⁺
173		6-Cloro-8-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,18	405,2 [M+H] ⁺
174		6-Cloro-8-(2-ciclopropil-tiazol-5-il)-9-(2,2,2-trifluoro-etil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,26	408,2 [M+H] ⁺
175		6-Cloro-1-metil-8-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,10	383,2 [M+H] ⁺

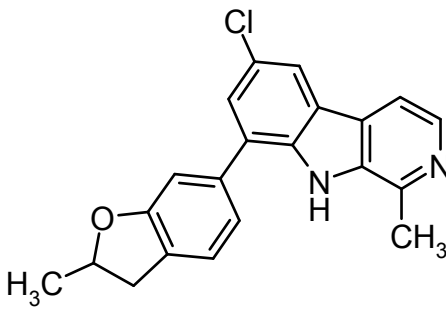
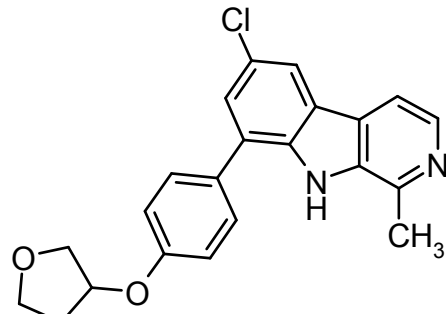
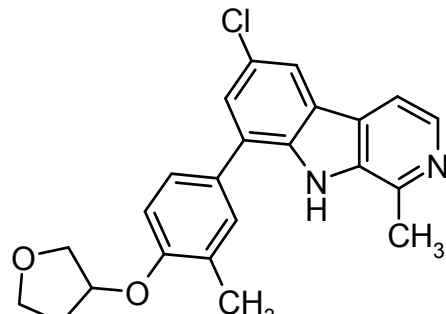
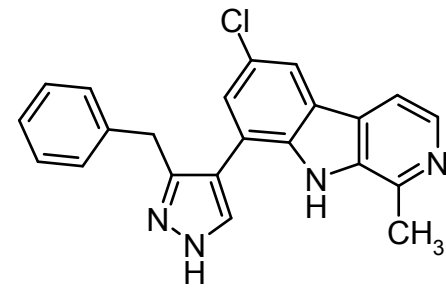
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
176		6-Cloro-8-(4-isopropoxi-2-metil-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	4,05	365,2 [M+H] ⁺
177		8-(4-Benciloxi-fenil)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	4,13	399,1 [M+H] ⁺
178		6-Cloro-1-metil-8-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,64	381,2 [M-H] ⁻
179		6-Cloro-8-(2,3-dihidro-benzofurano-5-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,64	335,2 [M+H] ⁺

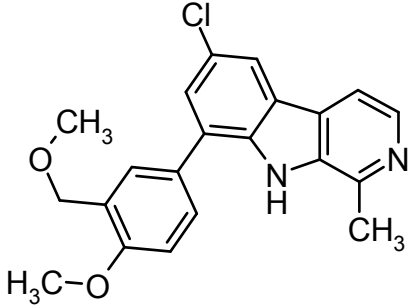
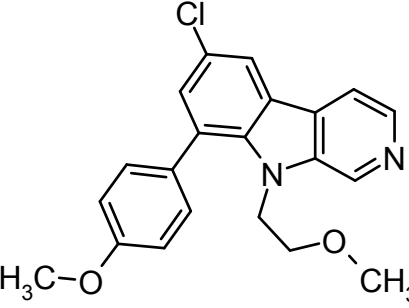
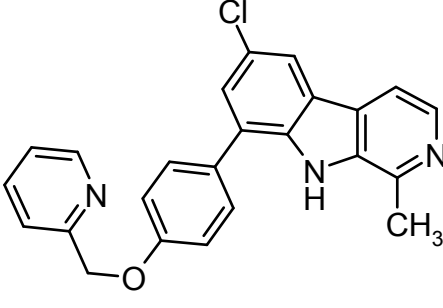
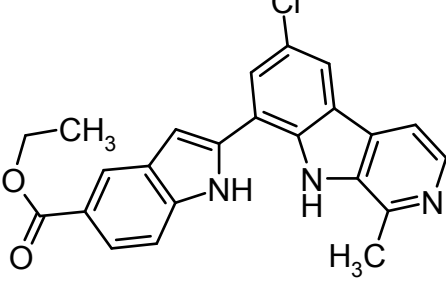
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
180		5-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-2-metoxi-fenol	LC4	1,54	339,2 [M+H] ⁺
181		6-Cloro-8-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,77	363,2 [M+H] ⁺
182		6-Cloro-1-metil-8-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,67	393,2 [M+H] ⁺
183		6-Cloro-8-(4-ciclopropoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,73	349,2 [M+H] ⁺

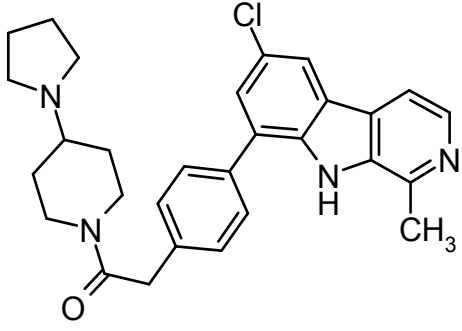
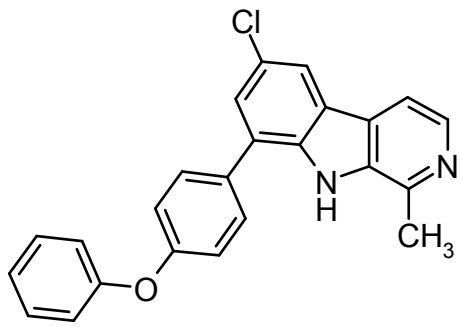
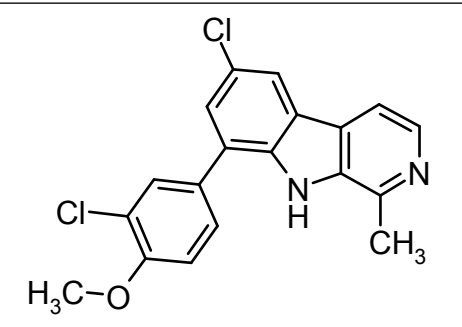
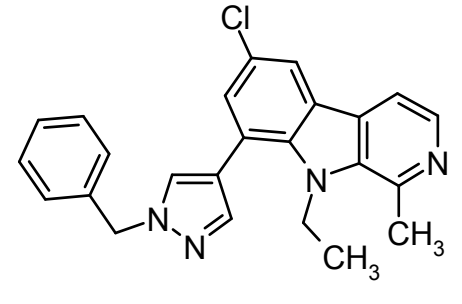
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
184		6-Cloro-8-chroman-6-il-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,69	349,2 [M+H] ⁺
185		8-(3-Benciloxi-4-metoxi-fenil)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,65	429,3 [M+H] ⁺
186		5-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-2-metoxi-fenilamina	LC4	1,52	338,2 [M+H] ⁺
187		6-Cloro-8-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,75	351,2 [M+H] ⁺

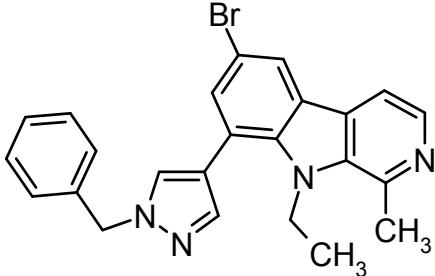
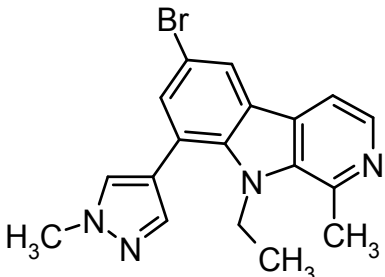
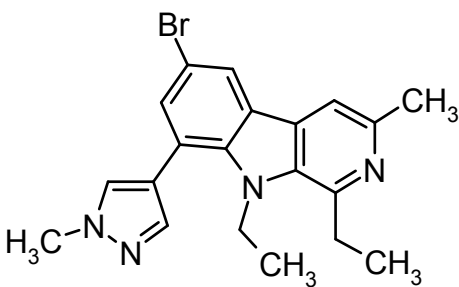
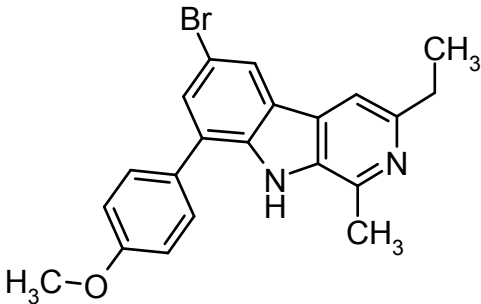
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
188		6-Bromo-8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,10	367,1 [M+H] ⁺
189		6-Cloro-8-(4-cloro-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,70	327,2 [M+H] ⁺
190		6-Cloro-8-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,61	361,2 [M+H] ⁺
191		6-Cloro-8-(4-metoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,48	309,3 [M+H] ⁺

Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
192		6-Cloro-8-(4-etoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,57	337,31 [M+H] ⁺
193		6-Cloro-8-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,67	353,3 [M+H] ⁺
194		6-Cloro-8-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,13	403,3 [M+H] ⁺
195		6-Cloro-8-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-6-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,76	363,2 [M+H] ⁺

Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
196		6-Cloro-1-metil-8-(2-metil-2,3-dihidro-benzofurano-6-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,56	349,2 [M+H] ⁺
197		6-Cloro-1-metil-8-[4-(tetrahidro-furano-3-iloxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,64	379,3 [M+H] ⁺
198		6-Cloro-1-metil-8-[3-metil-4-(tetrahidrofurano-3-iloxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,72	393,3 [M+H] ⁺
199		8-(3-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,57	373,2 [M+H] ⁺

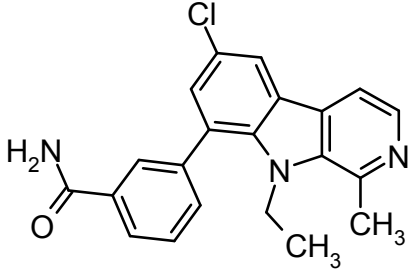
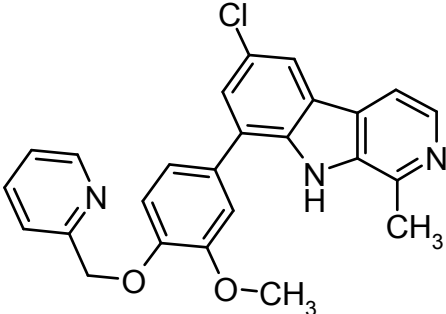
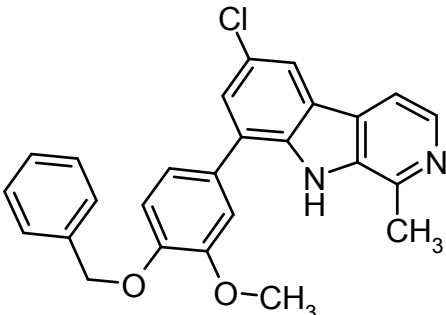
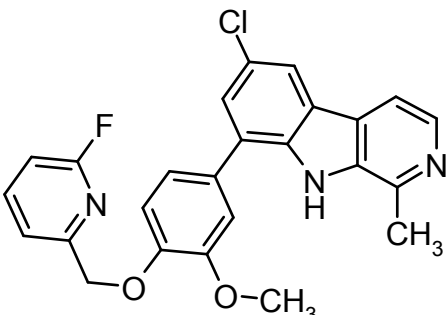
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
200		6-Cloro-8-(4-metoxi-3-metoximetil-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,53	367,2 [M+H] ⁺
201		6-Cloro-9-(2-metoxi-etil)-8-(4-metoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,71	367,2 [M+H] ⁺
202		6-Cloro-1-metil-8-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,30	400,2 [M+H] ⁺
203		Éster etílico del ácido 2-(6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-1H-indol-5-carboxílico	LC4	1,71	402,3 [M-H] ⁻

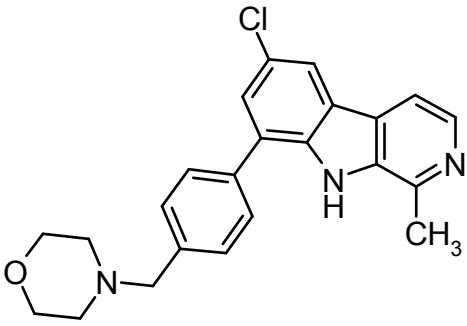
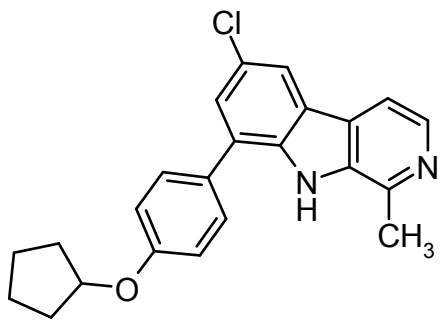
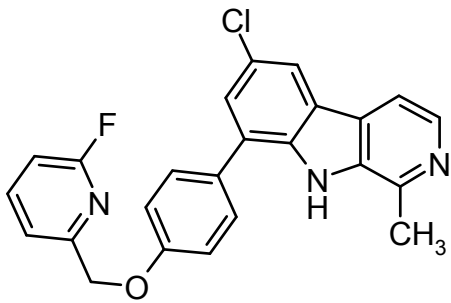
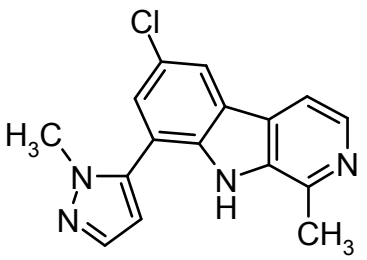
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
204		2-[4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenil]-1-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etanona	LC8	2,51	487,3 [M+H] ⁺
205		6-Cloro-1-metil-8-(4-fenoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol (a)	LC4	1,68	385,2 [M+H] ⁺
206		6-Cloro-8-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,70	357,2 [M+H] ⁺
207		8-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,57	401,2 [M+H] ⁺

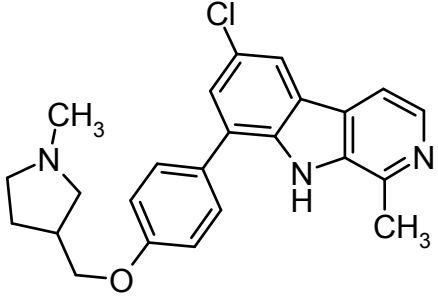
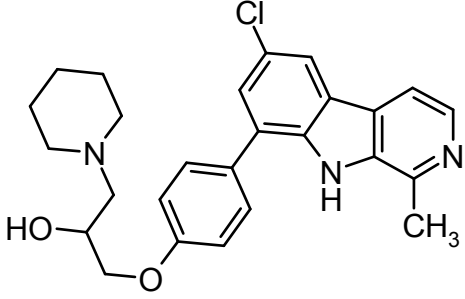
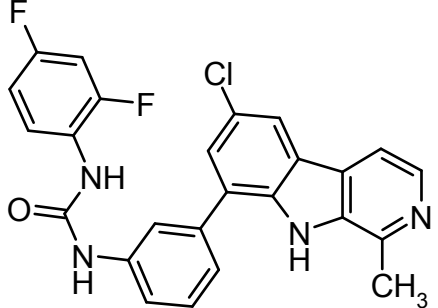
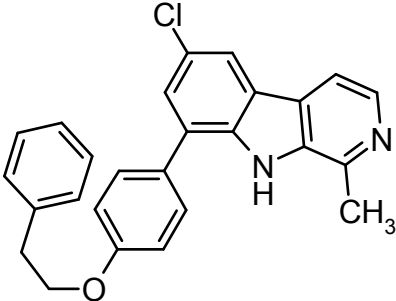
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
208		8-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-bromo-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,58	445,2 [M+H] ⁺
209		6-Bromo-9-etil-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,34	369,1 [M+H] ⁺
210		6-Bromo-1,9-dietil-3-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,55	397,1 [M+H] ⁺
211		6-Bromo-3-etil-8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,80	395,1 [M+H] ⁺

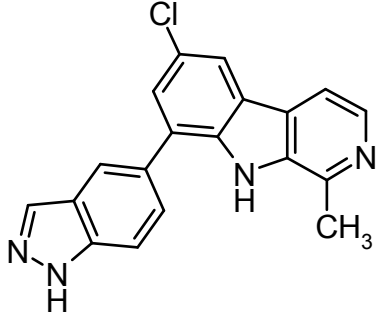
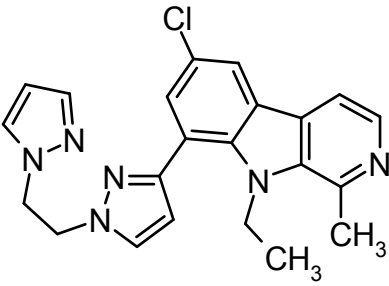
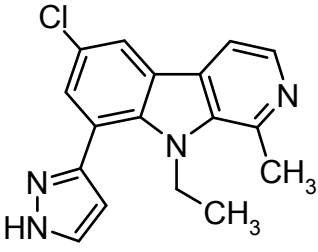
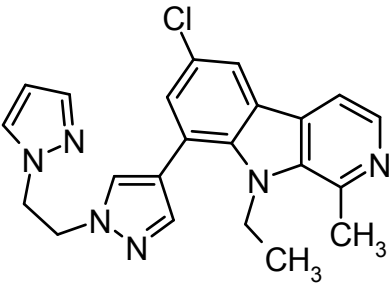
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
212		6-Bromo-3-etil-1-metil-8-[4-(2-pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,60	475,2 [M+H] ⁺
213		6-Cloro-1-metil-8-(2-piperazin-1-il-piridin-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,03	376,1 [M-H] ⁻
214		6-Cloro-1-metil-8-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,04	390,1 [M-H] ⁻
215		4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-piridin-2-ilamina	LC4	1,06	309,2 [M+H] ⁺

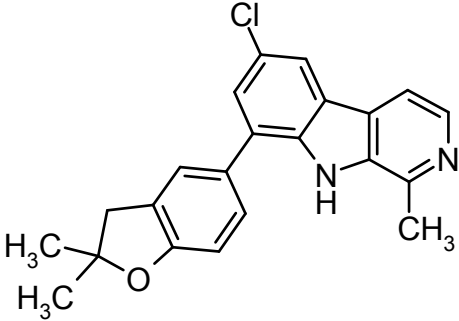
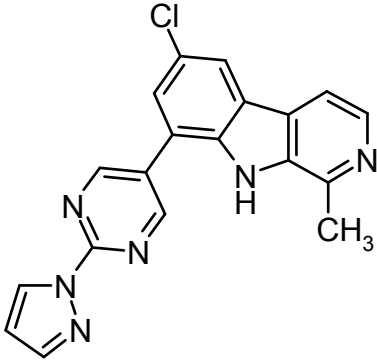
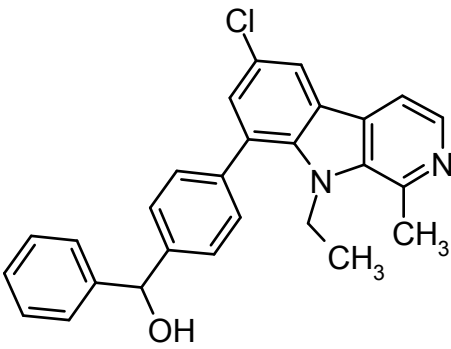
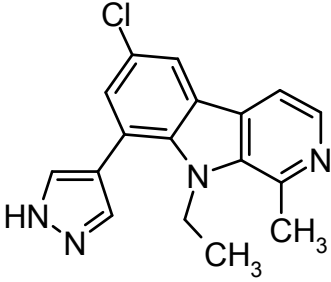
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
216		6-Bromo-3,9-diethyl-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,43	397,2 [M+H] ⁺
217		6-Bromo-8-(4-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,56	381,1 [M+H] ⁺
218		6-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-3-metoxi-piridin-2-ilamina	LC4	1,51	339,2 [M+H] ⁺
219		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,24	420,2 [M+H] ⁺

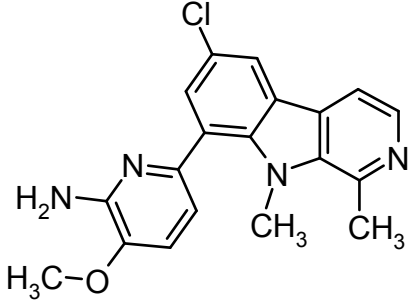
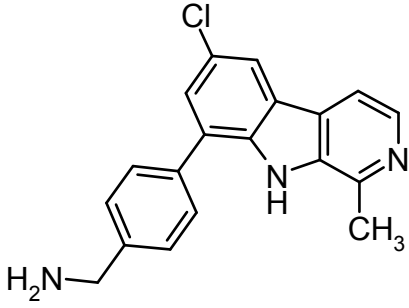
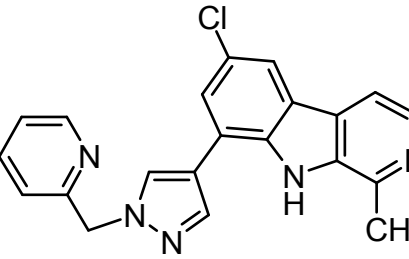
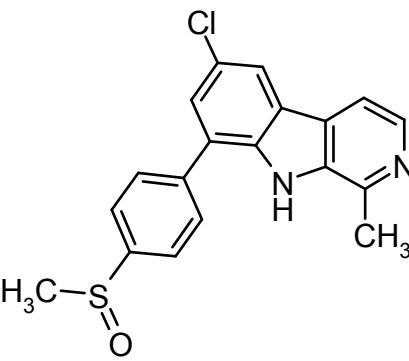
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
220		3-(6-Cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-benzamida	LC8	2,88	364,1 [M+H] ⁺
221		6-Cloro-8-[3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,62	428,2 [M-H] ⁻
222		8-(4-Benciloxi-3-metoxi-fenil)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,98	429,2 [M+H] ⁺
223		6-Cloro-8-[4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-3-metoxi-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,71	446,2 [M-H] ⁻

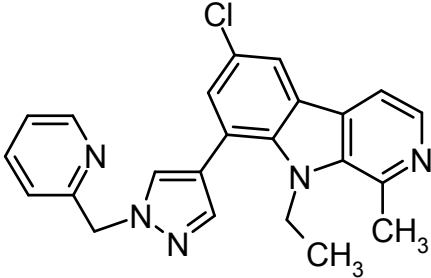
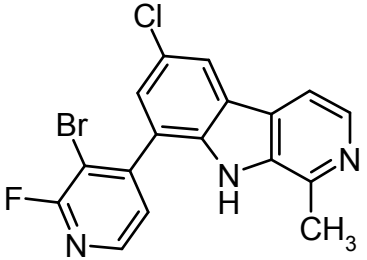
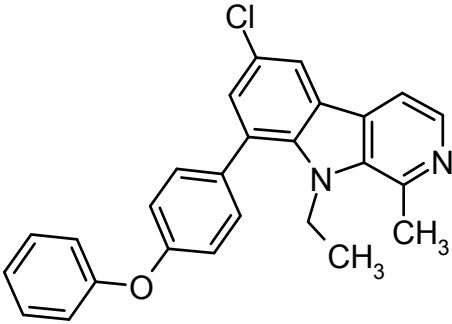
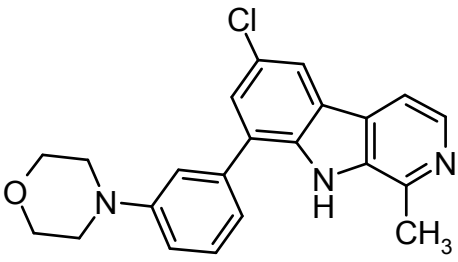
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
224		6-Cloro-1-metil-8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	2,29	392,1 [M+H] ⁺
225		6-Cloro-8-(4-ciclopentiloxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	4,18	377,2 [M+H] ⁺
226		6-Cloro-8-[4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,75	418,1 [M+H] ⁺
227		6-Cloro-1-metil-8-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,44	295,2 [M-H] ⁻

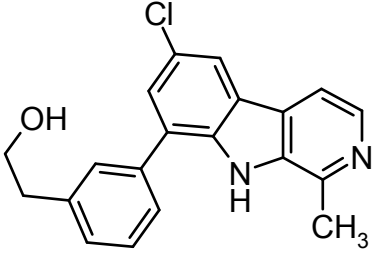
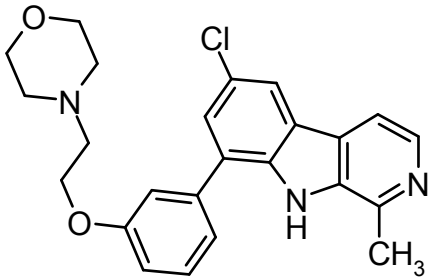
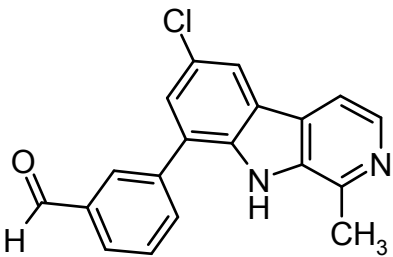
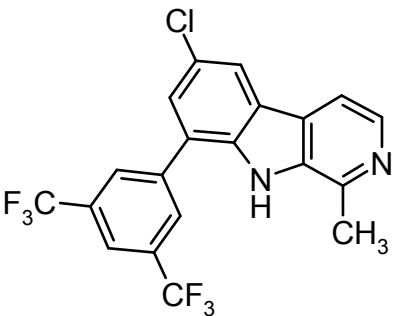
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
228		6-Cloro-1-metil-8-[4-(1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,36	406,2 [M+H] ⁺
229		1-[4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenoxi]-3-piperidin-1-il-propan-2-ol	LC4	1,36	450,1 [M+H] ⁺
230		1-[3-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea	LC4	1,72	463,1 [M+H] ⁺
231		6-Cloro-1-metil-8-(4-fenetiloxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,87	413,1 [M+H] ⁺

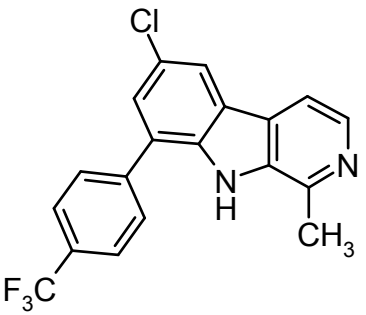
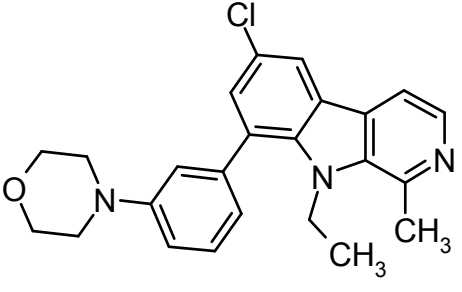
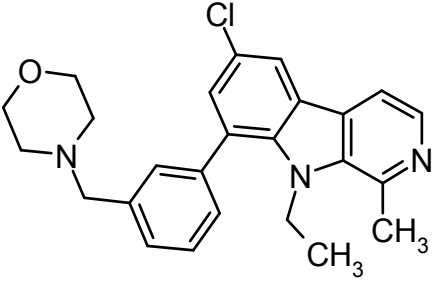
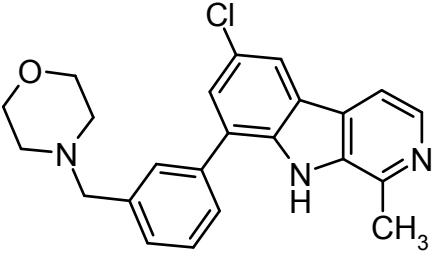
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
232		6-Cloro-8-(1H-indazol-5-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,53	333,1 [M+H] ⁺
233		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,35	405,2 [M+H] ⁺
234		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(1H-pirazol-3-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	2,83	311,0 [M+H] ⁺
235		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-[1-(2-pirazol-1-il-etil)-1H-pirazol-3-il]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,49	405,1 [M+H] ⁺

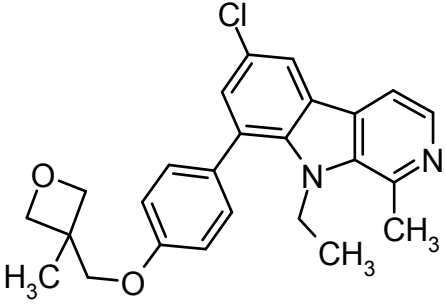
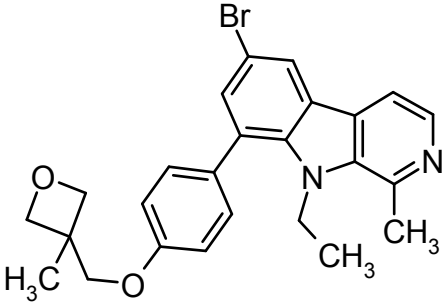
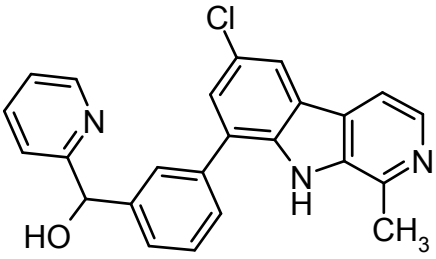
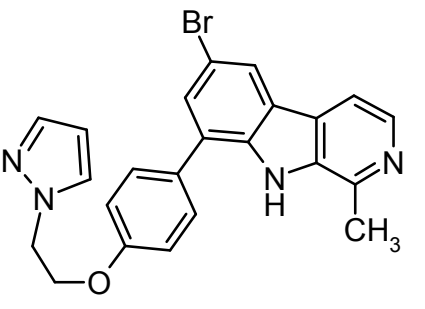
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
236		6-Cloro-8-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-5-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,61	363,2 [M+H] ⁺
237		6-Cloro-1-metil-8-(2-pirazol-1-il-pirimidin-5-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,31	361,14 [M+H] ⁺
238		[4-(6-Cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenil]-fenil-metanol	LC4	1,58	427,2 [M+H] ⁺
239		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,20	311,1 [M+H] ⁺

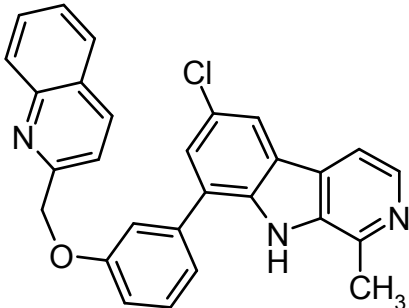
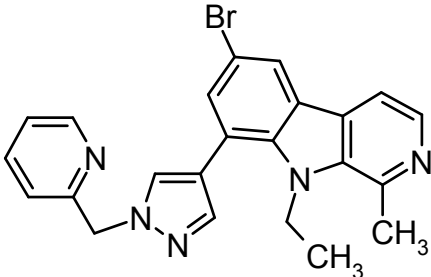
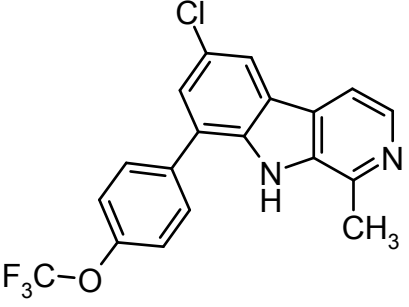
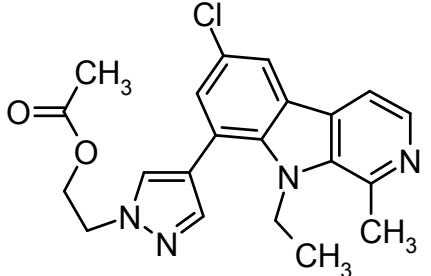
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
240		6-(6-Cloro-1,9-dimetil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-3-metoxi-piridin-2-ilamina	LC4	1,17	353,1 [M+H] ⁺
241		4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-bencilamina	LC7	4,51	161,6 [M+2H] ⁺⁺
242		6-Cloro-1-metil-8-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,32	374,2 [M+H] ⁺
243		6-Cloro-8-(4-metanosulfinil-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,27	355,1 [M+H] ⁺

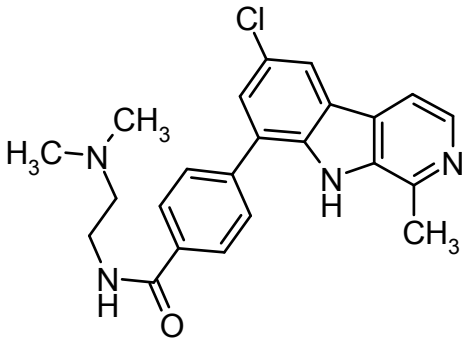
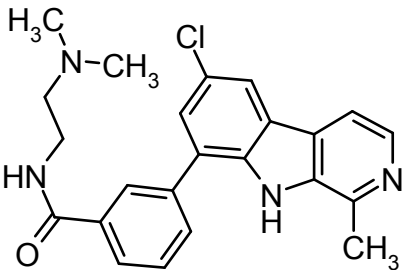
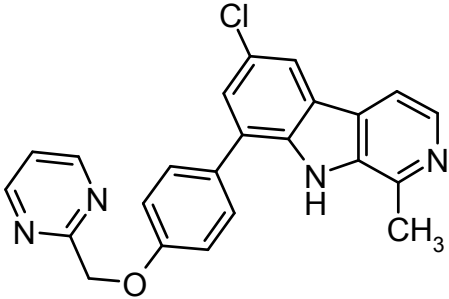
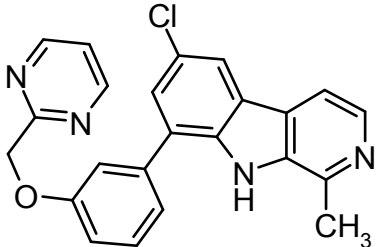
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
244		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(1-piridin-2-il)metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,34	402,2 [M+H] ⁺
245		8-(3-Bromo-2-fluoro-piridin-4-il)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,44	390,0 [M+H] ⁺
246		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(4-fenoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,74	413,2 [M+H] ⁺
247		6-Cloro-1-metil-8-(3-morfolin-4-il-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,48	378,2 [M+H] ⁺

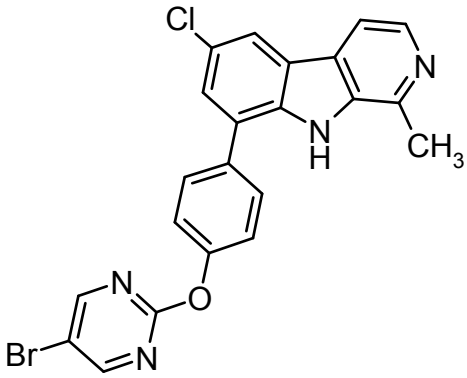
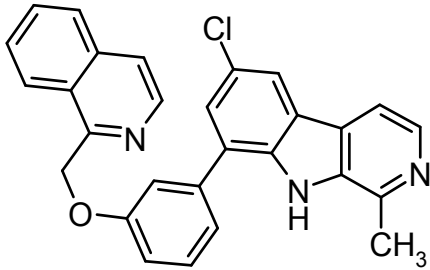
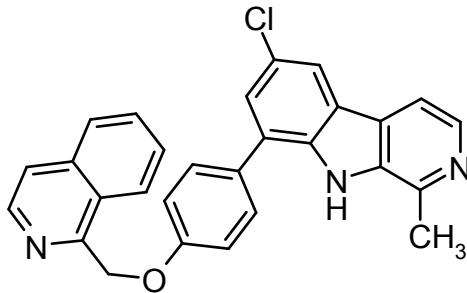
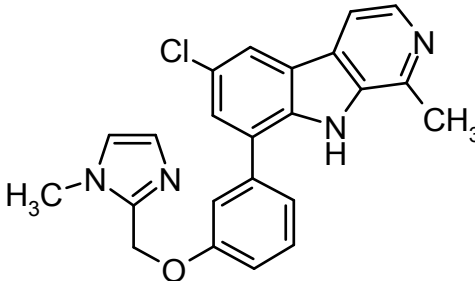
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
248		2-[3-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenil]-etanol	LC4	1,39	337,2 [M+H] ⁺
249		6-Cloro-1-metil-8-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,11	422,1 [M+H] ⁺
250		3-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-benzaldehído	LC4	1,40	321,2 [M+H] ⁺
251		8-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,69	429,1 [M+H] ⁺

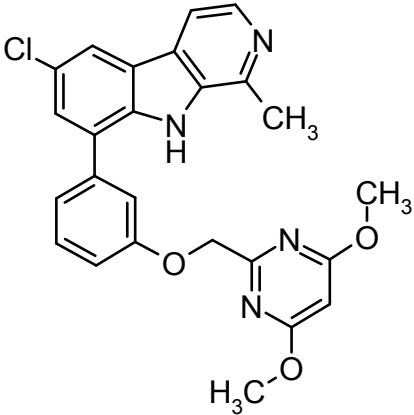
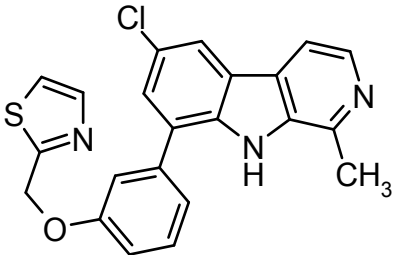
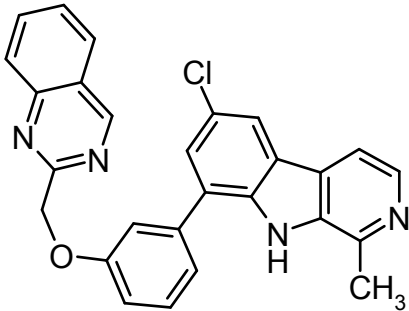
Ej. n°	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
252		6-Cloro-1-metil-8-(4-trifluorometil-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,60	361,1 [M+H] ⁺
253		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(3-morfolin-4-il-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,54	406,3 [M+H] ⁺
254		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,06	420,3 [M+H] ⁺
255		6-Cloro-1-metil-8-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,01	392,2 [M+H] ⁺

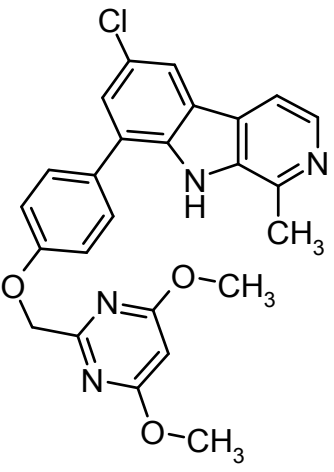
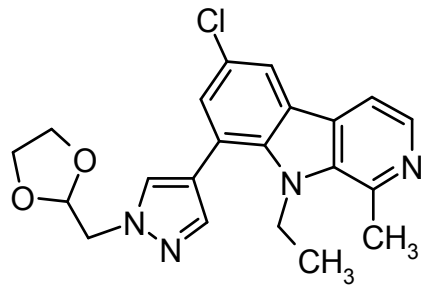
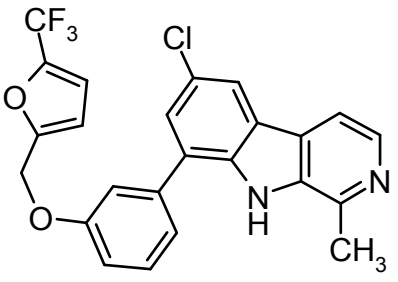
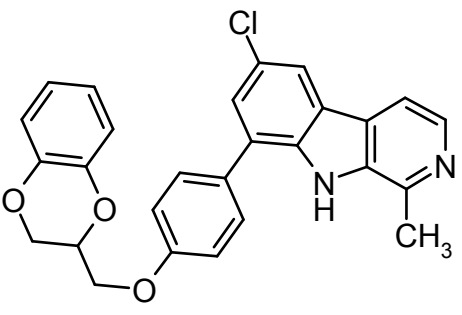
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
256		6-Cloro-9-etil-1-metil-8-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,57	421,3 [M+H] ⁺
257		6-Bromo-9-etil-1-metil-8-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,63	465,1 [M+H] ⁺
258		[3-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-fenil]-piridin-2-il-metanol	LC4	1,29	398,1 [M-H] ⁻
259		6-Bromo-1-metil-8-[4-(2-pirazol-1-il-etoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,49	447,3 [M+H] ⁺

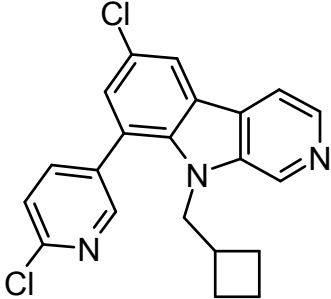
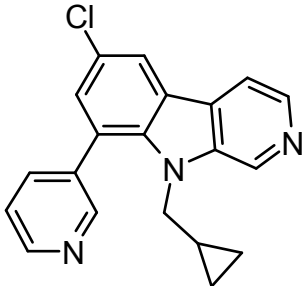
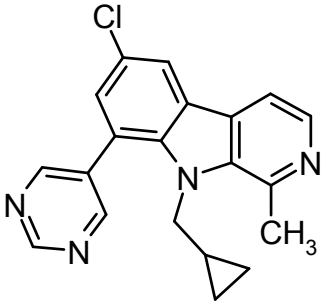
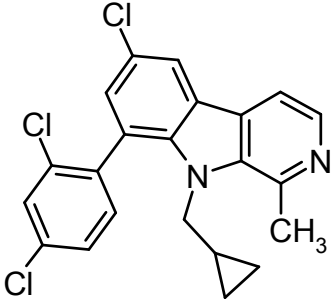
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
260		6-Cloro-1-metil-8-[3-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,61	450,3 [M+H] ⁺
261		6-Bromo-9-etil-1-metil-8-(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,34	446,3 [M+H] ⁺
262		6-Cloro-1-metil-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,61	377,2 [M+H] ⁺
263		Éster de 2-[4-(6-cloro-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-pirazol-1-il]-etilo del ácido acético	LC14	0,83	397,2 [M+H] ⁺

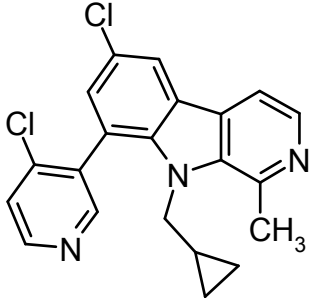
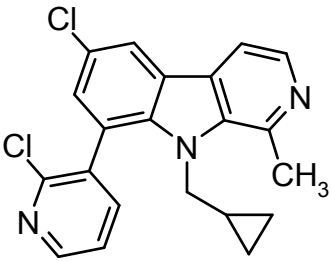
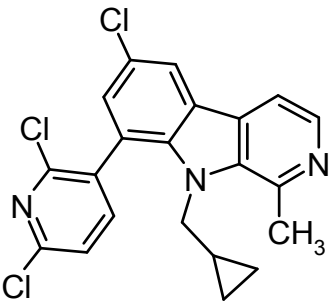
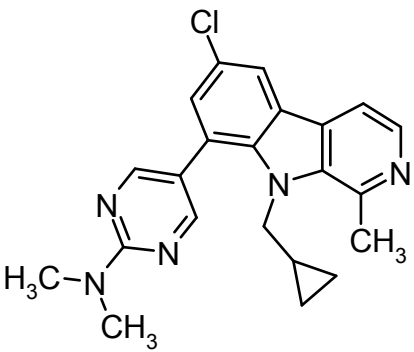
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
264		4-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida	LC4	1,03	407,2 [M+H] ⁺
265		3-(6-Cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida	LC4	1,01	407,2 [M+H] ⁺
266		6-Cloro-1-metil-8-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,38	401,2 [M+H] ⁺
267		6-Cloro-1-metil-8-[3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,42	401,2 [M+H] ⁺

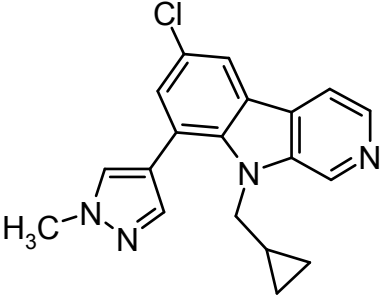
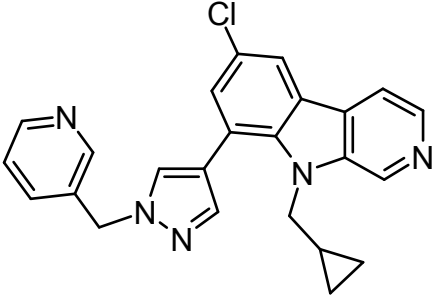
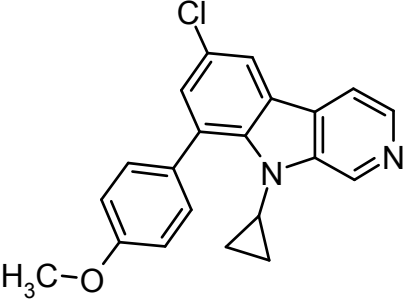
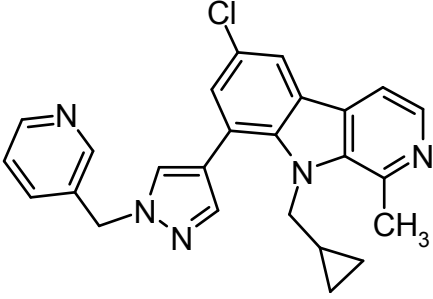
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
268		8-[4-(5-Bromo-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-6-cloro-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,53	465,2 [M+H] ⁺
269		6-Cloro-8-[3-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,57	450,2 [M+H] ⁺
270		6-Cloro-8-[4-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,57	450,2 [M+H] ⁺
271		6-Cloro-1-metil-8-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,14	401,2 [M-H] ⁻

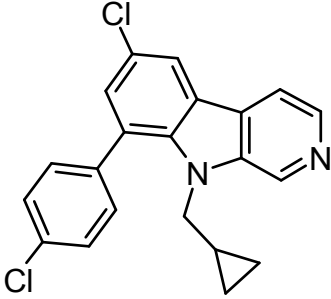
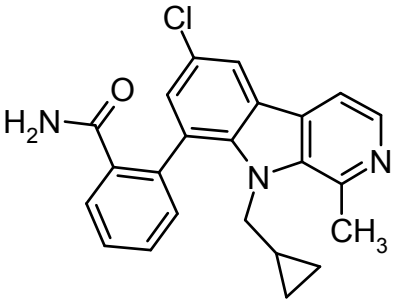
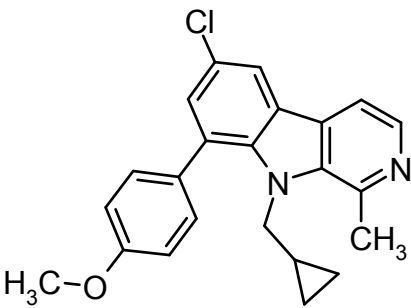
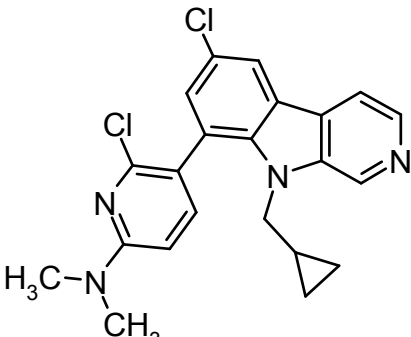
Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
272		6-Cloro-8-[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,58	461,2 [M+H] ⁺
273		6-Cloro-1-metil-8-[3-(tiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,51	406,2 [M+H] ⁺
274		6-Cloro-1-metil-8-[3-(quinazolin-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,51	451,4 [M+H] ⁺

Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
275		6-Cloro-8-[4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,58	461,3 [M+H] ⁺
276		6-Cloro-8-(1-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9-etil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,30	397,2 [M+H] ⁺
277		6-Cloro-1-metil-8-[3-(5-trifluorometil-furano-2-ilmetoxi)-fenil]-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	4,01	457,3 [M+H] ⁺
278		6-Cloro-8-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-fenil]-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,66	457,3 [M+H] ⁺

Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
279		6-Cloro-8-(6-cloro-piridin-3-il)-9-ciclobutilmetil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,08	382,1 [M+H] ⁺
280		6-Cloro-9-ciclopropilmetil-8-piridin-3-il-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	0,92	334,1 [M+H] ⁺
281		6-Cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-8-pirimidin-5-il-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	2,82	349,2 [M+H] ⁺
282		6-Cloro-9-ciclopropilmetil-8-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,24	415,1 [M+H] ⁺

Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
283		6-Cloro-8-(4-cloro-piridin-3-il)-9-ciclopropilmetil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,08	382,1 [M+H] ⁺
284		6-Cloro-8-(2-cloro-piridin-3-il)-9-ciclopropilmetil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,11	382,1 [M+H] ⁺
285		6-Cloro-9-ciclopropilmetil-8-(2,6-dicloro-piridin-3-il)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC6	1,17	416,1 [M+H] ⁺
286		[5-(6-Cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-pirimidin-2-il]-dimetil-amina	LC8	3,45	392,2 [M+H] ⁺

Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
287		6-Cloro-9-ciclopropilmetil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC3	1,03	337,1 [M+H] ⁺
288		6-Cloro-9-ciclopropilmetil-8-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,46	414,2 [M+H] ⁺
289		6-Cloro-9-ciclopropil-8-(4-metoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,59	349,2 [M+H] ⁺
290		6-Cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-8-(1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,46	428,3 [M+H] ⁺

Ej. nº	Estructura	Nombre	LC/ MS	RT [min]	MS
291		6-Cloro-8-(4-cloro-fenil)-9-ciclopropilmetil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC4	1,75	367,3 [M+H] ⁺
292		2-(6-Cloro-9-ciclopropilmetil-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-benzamida	LC4	1,52	390,2 [M+H] ⁺
293		6-Cloro-9-ciclopropilmetil-8-(4-metoxi-fenil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	LC8	3,88	377,2 [M+H] ⁺
294		[6-Cloro-5-(6-cloro-9-ciclopropilmetil-9H-pirido[3,4-b]indol-8-il)-piridin-2-il]-dimetil-amina	LC4	1,85	411,1 [M+H] ⁺

(a) Aislado en forma del hidrocloreuro del 6-cloro-1-metil-8-(4-fenoxi-fenil)-9H-

pirido[3,4-b]indol

Datos de RMN ¹H ilustrativos de los compuestos de ejemplo

Ejemplo 6

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8,45 (d, 1 H), 8,41 (dd, 1 H), 8,27 (d, 1 H),
5 8,10 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 5,52
(s, 2 H), 4,29 (q, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 0,68 (t, 3 H)

Ejemplo 7

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8,54 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,17 (t, 1 H),
8,13 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,88 (d, 2 H), 6,69 (d, 1 H), 5,16 - 5,28 (m,
10 1 H), 5,04 - 5,15 (m, 1 H), 4,13 (s ancho, 1 H), 3,37 (s ancho, 1), 2,85 (s, 3 H), 2,06
(s, 3 H), 0,80 (t, 3 H)

Ejemplo 8

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,14 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H),
7,54 - 7,75 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 2 H), 4,53 (d, 2 H), 4,36 (d, 2 H),
15 4,16 (s, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H)

Ejemplo 10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,22 (s, 1 H), 8,48 - 8,53 (m, 2 H), 8,28 (d,
1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 5,21 (q, 2 H), 4,95 (t, 1 H), 4,26 (t, 2
H), 3,80 (q, 2 H)

20 Ejemplo 13

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11,17 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H),
8,01 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,10 -
7,15 (m, 2 H), 6,28 (t, 1 H), 4,56 (t, 2 H), 4,44 (t, 2 H), 2,77 (s, 3 H)

Ejemplo 21

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 15,26 (s ancho, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 8,59
(s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 4,41 (q, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,18
(s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 0,89 (t, 3 H)

Ejemplo 22

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8,61 - 8,73 (m, 2 H), 8,51 (d ancho, 1 H),

188

7,58 (d, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 2 H), 7,10 - 7,15 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H)

Ejemplo 27

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12,31 (s ancho, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 7,60 - 7,74 (m, 3 H), 7,13 - 7,21 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H)

Ejemplo 33

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12,66 (s ancho, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,70 (d ancho, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H), 7,18 - 7,21 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H)

Ejemplo 39

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,18 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,68 (m, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H)

Ejemplo 45

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,11 (s ancho, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 2 H), 6,27 (t, 1 H), 4,56 (t, 2 H), 4,44 (t, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,78 (s, 3 H)

Ejemplo 46

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9,11 (s, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 4,07 (dd, 1 H), 3,76 (dd, 1 H), 0,69 - 0,80 (m, 1 H), -0,17 - 0,28 (m, 2 H), 0,03 - 0,16 (m, 2 H)

Ejemplo 55

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9,47 (s, 1 H), 8,85 (d, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 8,69 (d ancho, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 4,18 - 4,36 (m, 1 H), 3,74 - 3,95 (m, 1 H), 0,99 (t, 3 H)

Ejemplo 116

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,58 (d, 1 H), 8,54 (dd, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,69 - 7,74 (m, 1 H), 7,40 -

7,46 (m, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 4,34 (q, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 0,74 (t, 3 H)

Ejemplo 148

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,81 (d, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 8,60 (d ancho, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 4 H), 7,61 (d, 1 H), 4,18 (q, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 0,86 (t, 3 H)

5 Ejemplo 149

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12,45 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,54 (d ancho, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 3 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H)

Ejemplo 184

- 10 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,18 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 3 H), 6,93 (d, 1 H), 4,22 (t, 2 H), 2,87 (t, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 1,96 - 2,03 (m, 2 H)

Ejemplo 209

- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,87 (d, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 4,45 (q, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 0,92 (t, 3 H)

Ejemplo 215

- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,30 (s, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 6,75 - 6,84 (m, 2 H), 6,10 (s, 2 H), 2,79 (s, 3 H)

Ejemplo 228

- 25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11,18 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 7,12 - 7,16 (m, 2 H), 3,92 - 4,00 (m, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 2,53 - 2,67 (m, 3 H), 2,32 - 2,44 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 1,49 - 1,58 (m, 1 H)

Ejemplo 256

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8,66 - 8,78 (m, 2 H), 8,54 (d, 1 H), 7,46 - 7,59 (m, 3 H), 7,14 - 7,21 (m, 2 H), 4,54 (d, 2 H), 4,35 (d, 2 H), 4,33 (q, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 0,84 (t, 3 H)

Ejemplos biológicos

A) Ensayo de actividad de condrogénesis en células ATDC5

El potencial condrogénico de los compuestos de la invención se determinó usando células ATDC5 condrogénicas de ratón clonal (T. Atsumi et al., *Cell Differ. Dev.* 1990, 30, 109-116). Las células ATDC5 se obtienen de células de teratocarcinoma AT805 embrionario de ratón y se usan con frecuencia para estudiar el proceso de diferenciación condrogénica en múltiples etapas a partir de células precursoras, en condrocitos (C. Shukunami et al., *Exp. Cell Res.* 1998, 241, 1-11; H. Akiyami et al., *J. Bone Miner. Res.* 1996, 11, 22-28; H. Akiyami et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 235, 142-147; C. Shukunami et al., *J. Cell Biol.* 1996, 133, 457-468; C. Shukunami et al., *J. Bone Miner. Res.* 1997, 12, 1174-1188). Células ATDC5 no diferenciadas se cultivan in vitro hasta confluencia, mostrando una morfología de tipo fibroblasto. En presencia de insulina, las células sufren una condensación transitoria y forman numerosas estructuras nodulares (nódulos de cartílago). La naturaleza cartilaginosa de estos nódulos se mostró mediante tinción con azul alcian como prueba de la producción de proteoglicano (agrecano) y expresión de colágeno de tipo II (por análisis de expresión) ambos marcadores moleculares de los condrocitos (C. Shukunami et al., *J. Cell Biol.* 1996, 133, 457-468).

La diferenciación condrogénica de células ATDC5 en condrocitos mediante los compuestos de la invención, se determinó midiendo la inducción de la proteína colágeno de tipo II como un marcador de condrocitos, un componente estructural de la matriz extracelular que constituye más de 80% de la masa de cartílago (D.R. Eyre, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004, 427 Suppl, S118-S122). Las células ATDC5 se obtuvieron de RIKEN y se cultivaron como monocapa en medio de cultivo basal (Medio Eagle modificado por Dulbecco/Mezcla nutriente F-12 (DMEM/F12, Invitrogen, n° 31331-093) complementado con transferrina 10 µg/ml (Roche, n° 10652 202001), selenito sódico 3x10E-8 M (Sigma, n° S-5261) y suero de ternero fetal al 5% (FCS Gold, PAA, n° A15-251)), a 37 °C y 5% de CO₂ en matraces de plástico de 75 cm² o 300 cm² de forma subconfluente para la propagación. Las células ATDC5 se recogieron y se volvieron a suspender en medio de cultivo de diferenciación que consistía en medio de cultivo basal complementado con insulina 10 µg/ml (Sigma, n° I9278), para iniciar la diferenciación condrogénica. Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo, las células ATDC5 se pusieron en placas de 96 pocillos (3,0x10E4 células por pocillo en 200 µl de medio de cultivo de

diferenciación). Se añadieron los compuestos de ensayo disueltos en DMSO para dar concentraciones crecientes de compuesto, típicamente de 40 nM a 10 μ M, y una concentración final de DMSO de 0,1%. En cada placa de 96 pocillos, se incluyeron pocillos de control que no contenían compuesto de ensayo, pero
5 contenían la misma concentración de DMSO, es decir, células no tratadas, y se usaron como referencia para la determinación del efecto de los compuestos de ensayo sobre las células, y se incluyeron pocillos que contenían un compuesto de referencia interna en una concentración 10 μ M y se usaron como control positivo para la normalización de los resultados. Las células en los pocillos se incubaron
10 durante 4 días a 37°C y 5% de CO₂, seguido de cuantificación del colágeno de tipo II intracelular.

La cuantificación del colágeno de tipo II en las células ATDC-5 se hizo por tinción inmunofluorescente del colágeno de tipo II, y se midió la intensidad de la fluorescencia usando un sistema de generación de imágenes de alto contenido
15 celular (ImageXpress, Molecular Device). Para la tinción de inmunofluorescencia de colágeno intracelular, se retiró medio después de incubación del compuesto y las células se fijaron con 200 μ l/pocillo de metanol/agua (95%/5%). Las células se permeabilizaron en 200 μ l/pocillo de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Triton X100 al 0,2% durante 15 min y, después de separar la
20 disolución, se bloquearon durante 30 min con PBS 200 μ l/pocillo/Triton X100 al 0,2% que contenía albúmina de suero bovino al 1% (BSA) para evitar la unión no específica. Después de la etapa de bloqueo, se separó la disolución y se añadió la disolución de tinción del colágeno de tipo II. Una disolución de anticuerpo primario de ratón anti-colágeno de tipo II (Quartett Immundiagnostika, nº 031502302) se
25 diluyó 1:100 en PBS/BSA al 1%, y se añadieron 50 μ l por pocillo de una segunda disolución de anticuerpo y se incubaron durante 1 hora. La segunda disolución de anticuerpo contenía PBS/BSA al 1% con una dilución 1:250 de anticuerpo de cabra anti-IgG (H+L) de ratón acoplado con el colorante fluorescente Alexa Fluor 488 (Invitrogen, nº A11029), y el colorante fluorescente Hoe 33342 para la tinción de los
30 núcleos con una concentración final de 2 μ g/ml. La intensidad de la señal de fluorescencia se midió para el colorante fluorescente Alexa Fluor 488 y para el colorante Hoe 33342, y las señales se integraron en 9 campos dentro de cada pocillo de una placa de 96 pocillos.

Se calculó el cambio de la intensidad de la señal de fluorescencia derivada del

colágeno de tipo II para cada concentración de compuesto con respecto al control (células no tratadas, es decir, sin adición de compuesto de ensayo), y se calculó un valor de CE_{50} (concentración eficaz 50 (en μM (micromol/litro), es decir, la concentración de compuesto a la que el efecto del compuesto sobre la inducción del colágeno de tipo II alcanza 50% de la inducción máxima) usando un procedimiento de ajuste de la señal sigmoideal. Para permitir la comparación de las actividades de los compuestos determinadas en diferentes experimentos, dada la variación biológica natural de la respuesta condrogénica entre diferentes experimentos, se incluyó un compuesto de referencia interna en una concentración 10 μM en todos los experimentos, y se calculó para cada concentración la inducción de colágeno de tipo II en porcentaje con respecto al compuesto de referencia interna 10 μM . El porcentaje máximo de inducción (con respecto al compuesto de referencia interna en una concentración 10 μM) de un compuesto se denomina $E_{m\acute{a}x}$. Los valores de la CE_{50} (en μM) y los valores de $E_{m\acute{a}x}$ (en porcentaje) obtenidos para los compuestos de la invención en este ensayo se dan en la tabla 2. En la tabla 2 el valor de $E_{m\acute{a}x}$ "a" indica un porcentaje de inducción máximo menor de 20%, el valor de $E_{m\acute{a}x}$ "b" indica un porcentaje de inducción máximo de 20% a menos de 50%, el valor de $E_{m\acute{a}x}$ "c" indica un porcentaje de inducción máximo de 50% a menos de 80%, y el valor de $E_{m\acute{a}x}$ "d" indica un porcentaje de inducción máximo mayor de 80%, en cada caso con respecto al compuesto de referencia interna en una concentración 10 μM .

Tabla 2

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
1	1,7	a
2	0,71	d
3	> 10	b
4	0,83	d
5	0,49	d
6	2,2	c
7	> 3,3	a
8	0,12	d
9	1,4	d
10	0,69	d
11	3,9	c
12	> 10	b
13	0,12	d
14	0,86	d
15	1,0	c
16	2,8	c
17	3,6	d
18	1,0	d
19	> 10	c
20	3,9	c
21	> 3,3	b
22	0,63	d

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
23	1,5	c
24	2,0	c
25	0,17	d
26	0,53	c
27	0,097	d
28	0,19	d
29	> 1,1	a
30	0,27	d
31	0,25	d
32	0,37	c
33	0,12	d
34	> 1,1	b
35	3,1	d
36	0,10	d
37	> 3,3	b
38	2,6	c
39	0,17	d
40	0,15	d
41	0,24	c
42	0,51	c
43	> 6,6	a
44	0,67	d
45	0,13	d

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
46	1,4	d
47	> 10	b
48	0,041	a
49	0,041	a
50	0,13	a
51	> 10	a
52	1,2	c
53	2,1	c
54	1,1	b
55	0,65	d
56	0,46	b
57	1,6	a
58	1,5	b
59	1,3	d
60	2,5	b
61	5,6	d
62	1,2	d
63	0,59	b
64	3,9	d
65	2,3	b
66	2,1	c
67	0,74	b
68	7,6	c

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
69	2,0	c
70	0,57	d
71	1,5	a
72	5,8	b
73	0,44	b
74	0,92	b
75	1,5	b
76	> 10	b
77	0,58	d
78	> 10	a
79	3,9	d
80	1,2	b
81	4,1	d
82	2	b
83	2,1	b
84	> 10	b
85	> 10	b
86	0,75	d
87	1,5	c
88	1,7	a
89	> 10	d
90	> 10	a
91	1,5	d

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
92	2,5	d
93	2,2	d
94	0,75	d
95	0,58	c
96	0,85	c
97	> 1,1	a
98	2,4	d
99	> 10	a
100	1,0	a
101	8,2	b
102	2,1	b
103	1,9	d
104	3,5	d
105	1,0	c
106	> 10	b
107	0,56	b
108	1,4	d
109	0,72	c
110	> 10	b
111	1,8	c
112	0,49	d
113	0,78	d
114	5,7	b

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
115	0,49	d
116	0,39	d
117	> 10	a
118	> 1,1	b
119	> 3,3	a
120	1,4	c
121	0,59	d
122	> 3,3	b
123	0,26	b
124	2,6	a
125	1,0	d
126	> 10	b
127	0,38	c
128	3,9	a
129	0,86	d
130	0,38	d
131	0,78	d
132	4,5	b
133	> 10	b
134	> 10	a
135	0,33	c
136	4,1	c
137	1,4	b

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
138	> 10	a
139	> 10	a
140	0,91	b
141	> 10	a
142	0,52	d
143	0,97	b
144	0,58	a
145	0,48	a
146	0,041	a
147	0,84	d
148	0,046	d
149	0,33	d
150	0,51	d
151	0,54	c
152	0,35	a
153	4,5	c
154	8,8	b
155	> 3,3	a
156	1,5	a
157	> 10	b
158	1,9	d
159	1,3	c
160	> 10	a

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
161	2,0	d
162	0,59	d
163	0,69	d
164	0,23	d
165	> 10	a
166	0,84	d
167	> 10	b
168	0,99	d
169	1,1	d
170	> 10	b
171	1,9	d
172	> 10	b
173	1,9	d
174	7,3	c
175	> 10	a
176	> 10	b
177	> 10	b
178	> 10	b
179	> 10	d
180	0,33	d
181	2,1	d
182	0,22	d
183	2,3	c

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
184	3,0	c
185	> 10	b
186	0,10	d
187	2,2	d
188	0,64	d
189	0,50	d
190	0,72	d
191	0,55	d
192	0,64	d
193	> 10	b
194	0,14	d
195	> 10	a
196	0,80	c
197	0,63	d
198	1,8	b
199	> 10	a
200	> 10	b
201	0,60	d
202	0,64	d
203	> 10	a
204	0,19	c
205	3,3	d
206	> 10	b

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
207	1,6	d
208	1,9	d
209	0,28	d
210	> 3,3	a
211	> 3,3	a
212	> 3,3	a
213	> 1,1	a
214	> 3,3	a
215	0,23	d
216	> 10	a
217	> 3,3	b
218	> 1,1	a
219	> 3,3	a
220	> 10	b
221	> 3,3	b
222	> 10	a
223	> 3,3	b
224	0,31	d
225	1,7	d
226	0,19	c
227	0,33	d
228	0,15	c
229	0,28	c

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
230	> 3,3	a
231	> 10	b
232	0,33	d
233	> 10	b
234	5,8	c
235	> 3,3	b
236	> 3,3	a
237	0,50	d
238	1,4	d
239	0,25	c
240	0,49	c
241	> 1,1	b
242	0,57	d
243	0,66	d
244	1,1	d
245	> 1,1	a
246	2,9	c
247	> 3,3	a
248	> 3,3	b
249	> 3,3	b
250	> 3,3	c
251	> 10	a
252	1,6	d

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
253	> 10	b
254	> 3,3	a
255	> 3,3	a
256	0,16	d
257	0,31	d
258	> 3,3	a
259	0,43	d
260	> 1,1	a
261	1,5	d
262	2,3	d
263	0,55	d
264	> 1,1	b
265	> 1,1	a
266	0,11	d
267	> 3,3	c
268	0,34	d
269	> 3,3	b
270	> 1,1	b
271	> 3,3	b
272	1,9	d
273	0,17	a
274	> 3,3	a
275	0,30	d

Ejemplo nº	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
276	0,42	d
277	> 3,3	a
278	> 3,3	b
279	1,8	b
280	> 10	a
281	0,11	a
282	3,6	a
283	0,41	a
284	4,2	a
285	6,1	b
286	0,041	a
287	0,23	c
288	0,52	d
289	0,75	d
290	> 10	b
291	1,7	c
292	> 6,6	a
293	4,5	c
294	1,2	d

B) Ensayo de actividad de condrogénesis en cultivos de sedimentos de condrocitos humanos primarios

- 5 En este ensayo, se recogen condrocitos articulares humanos por digestión enzimática de cartílago articular y se hacen varios pases para diferenciar los condrocitos y propagar las

células. Las células se cultivan como sedimentos celulares en presencia de los compuestos de la invención a lo largo de 2 semanas, y se cuantifica la diferenciación condrogénica por la producción del marcador condrogénico agrecano (proteoglucano).

En detalle, los condrocitos primarios se recogieron por digestión enzimática de cartílago de
5 pacientes con osteoartritis que se sometían a cirugía de reemplazo de articulación de la rodilla, y se cultivaron in vitro. Se hicieron uno o dos pases de las células y se crioconservaron partes alícuotas. Para iniciar los experimentos de condrogénesis, las partes alícuotas de células se descongelaron, se cultivaron en medio de crecimiento de condrocitos (CGM, Lonza, nº CC-3216) y se hicieron dos pases para propagar y diferenciar más las células. Los cultivos de
10 sedimentos se iniciaron mediante siembra de $2,5 \times 10^5$ células por pocillo en una placa de pocillos profundos de 96 pocillos en 600 µl de medio de diferenciación de condrocitos que consistía en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen, nº 41966), 1x solución de ITS (Insulina/Transferrina/selenito sódico; 100x solución: Invitrogen, nº 51500056), ácido linoleico 5 µg/ml (Sigma, nº L1012-1G), 1x aminoácidos no esenciales (100x solución:
15 Invitrogen, nº 11140); Dexametasona 10 nM, TGF-β1 2 ng/ml (factor de crecimiento transformante β1) y ácido ascórbico 10 µg/ml. Las células se centrifugaron hasta sedimentos (10 min, 400 x g). Se añadieron compuestos de ensayo disueltos en DMSO para dar concentraciones crecientes de compuesto, típicamente de 40 nM a 10 µM, y una concentración final de DMSO de 0,1%, y los sedimentos celulares se cultivaron a 37 °C y 5% de CO₂ durante
20 2 semanas. En cada placa de 96 pocillos, se incluyeron pocillos de control que no contenían compuesto de ensayo, pero contenían la misma concentración de DMSO, es decir, células no tratadas, y se usaron como referencia para la determinación del efecto de los compuestos de ensayo en las células, y se incluyeron pocillos que contenían un compuesto de referencia interna en una concentración 10 µM y se usaron como control positivo para la normalización de
25 los resultados. El medio de diferenciación de condrocitos y los compuestos se intercambiaron dos veces por semana hasta la recogida de los sedimentos.

Para recoger los sedimentos, se retiró medio y el sedimento se homogeneizó por digestión enzimática. Se añadieron 100 µl de disolución de proteasa que contenía papaína 0,4 mg/ml, fosfato sódico 50 mM, EDTA 4 mM y L-cisteína 0,48 mg/ml al sedimento en cada pocillo de una
30 placa de 96 pocillos, la placa se selló con una lámina selladora de placas (SILVERseal, Greiner Bio-one) y se incubó durante 4 a 6 horas a 65 °C con agitación. La concentración de proteoglucano (agrecano) se determinó por cuantificación de las cadenas laterales de glucosaminoglucano sulfatadas del agrecano usando en ensayo de Blyscan (Kit de Biocolor). Se transfirieron partes alícuotas de la digestión con papaína a 400 µl de disolución de colorante
35 Blyscan y se incubaron a temperatura ambiente durante 45 min con agitación (1200 rpm). La

mezcla se centrifugó a 3760 x g durante 45 min, se descartó el líquido sobrenadante, y el sedimento teñido se volvió a disolver en 400 µl de reactivo de disociación Blyscan por rotación hasta que el precipitado se volvió a disolver completamente. Se midió la densidad óptica a 656 nm usando un instrumento Tecan Sapphire2, y se determinó la cantidad de proteoglicano frente a una curva patrón con condroitin-4-sulfato.

Se calculó la inducción de proteoglicano (agrecano) para cada concentración de compuesto con respecto al control (células no tratadas, es decir, sin adición de compuesto de ensayo), y se calculó un valor de CE_{50} (concentración eficaz 50 (en µM (micromol/litro), es decir, la concentración de compuesto a la que el efecto del compuesto sobre la inducción del proteoglicano alcanza 50% de la inducción máxima) usando un procedimiento de ajuste de la señal sigmoïdal. Para permitir la comparación de las actividades de los compuestos determinadas en diferentes experimentos, dada la variación biológica natural de la respuesta condrogénica entre diferentes experimentos, se incluyó un compuesto de referencia interna en una concentración 10 µM en todos los experimentos, y se calculó para cada concentración la inducción de proteoglicano (agrecano) en porcentaje con respecto al compuesto de referencia interna 10 µM. El porcentaje máximo de inducción (con respecto al compuesto de referencia interna en una concentración 10 µM) de un compuesto se denomina $E_{m\acute{a}x}$. Los valores de la CE_{50} (en µM) y los valores de $E_{m\acute{a}x}$ (en porcentaje) obtenidos para los compuestos de la invención en este ensayo se dan en la tabla 3. En la tabla 3 el valor de $E_{m\acute{a}x}$ "a" indica un porcentaje de inducción máximo menor de 40%, el valor de $E_{m\acute{a}x}$ "b" indica un porcentaje de inducción máximo de 40% a menos de 100%, el valor de $E_{m\acute{a}x}$ "c" indica un porcentaje de inducción máximo de 100% a menos de 200%, y el valor de $E_{m\acute{a}x}$ "d" indica un porcentaje de inducción máximo mayor de 200%, en cada caso con respecto al compuesto de referencia interna en una concentración 10 µM.

Tabla 3

Ejemplo no.	CE_{50} [µM]	$E_{m\acute{a}x}$
2	4,4	d
5	1,3	d
8	0,26	c
10	2,4	b

202

Ejemplo no.	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
11	7,9	b
13	1,1	d
19	6,9	b
21	4,3	d
22	4,0	d
27	3,5	d
29	1,5	c
33	0,83	c
34	3,8	d
37	4,3	c
39	3,7	d
45	0,22	b
46	1,0	c
55	0,95	c
97	5,1	d
116	1,3	c
117	27	a
118	1,3	c
119	21	b
122	3,6	c
149	1,1	c
167	13	a

203

Ejemplo no.	CE ₅₀ [μM]	E _{máx}
171	4,0	d
184	1,9	b
194	0,83	c
195	14	a
199	22	a
200	4,4	c
206	19	a
209	2,6	d
212	8,9	a
213	1,2	c
214	1,3	c
215	0,99	d
217	4,9	d
218	40	a
223	27	a
228	0,14	c
230	21	a
235	5,1	d
236	4,6	d
241	1,5	c
244	4,9	d
245	10	b

204

Ejemplo no.	CE ₅₀ [μ M]	E _{máx}
247	3,8	d
250	4,9	c
251	9,1	b
256	1,3	d
258	8,2	b
264	1,5	b
265	3,8	a
270	4,3	b
271	4,9	d
288	1,2	d

Los compuestos de la invención también se pueden ensayar en modelos animales descritos en los ejemplos biológicos C) y D), que son modelos in vivo de osteoartritis (OA) en roedores.

- 5 C) Inestabilidad articular inducida por OA en ratas después de transección del ligamento cruzado anterior y menisectomía parcial (ACLT-pMx)

En este modelo la osteoartritis se induce por cirugía de ACLT-pMx en ratas y se lleva a cabo la evaluación del daño articular histopatológico como resultado principal. Bajo anestesia general con isoflurano (4%-5% en 3 l/min de O₂) se afeita la pata derecha de las ratas y se desinfecta con Cutasept® (Beiersdorf, Alemania). Después, con la pata extendida, se hace una incisión parapatelar en la piel en el lado medial de la articulación. Después de dislocar la rótula lateralmente, se hace una incisión de la cápsula articular en el lateral medial del tendón rotuliano para acceder al espacio articular. Se realiza la transección del ligamento cruzado anterior usando un gancho afilado modificado ("Ohrhebel nach Wagener"; Aesculap, nº OF 285 R). Después, el menisco medial se retrae ligeramente y se corta con cuidado la parte craneal del menisco (30%) usando un microescalpelo Aesculap para asegurar que el cartílago del fémur y la tibia no es dañado. Durante la cirugía, el espacio de la articulación se lava con disolución estéril al 0,9% para eliminar toda la sangre de la articulación y prevenir el daño

10

15

secando el tejido. Después de reponer la rótula, se cierra la cápsula de la articulación con suturas absorbibles Safil® (B. Braun Melsungen, Alemania). La piel se cierra con suturas Dafilon® 3/0 (B. Braun Melsungen, Alemania). Se administra por vía subcutánea hidrocloreuro de buprenorfina (0,06 mg/kg) como un tratamiento analgésico posquirúrgico.

- 5 El inicio del tratamiento con un compuesto de ensayo es siete días después de la cirugía. Los animales reciben inyecciones intraarticulares de 0,1 a 1 mg/articulación del compuesto de ensayo suspendido en 50 µl de vehículo en la articulación de la rodilla operada en intervalos semanales, mientras que los animales de control reciben inyecciones de 50 µl del vehículo. El día 28 después de cirugía, se sacrifican todos los animales para el análisis histológico e
- 10 histopatológico, que se lleva a cabo como se describe en el ejemplo biológico D).

D) Modelo espontáneo de OA en cobayos Dunkin Hartley

En este modelo se usan cobayos Dunkin Hartley de la cepa HsdDhl:DH (Harlan Laboratories, Países Bajos), que es una cepa ampliamente usada para modelos de animales espontáneos de OA, puesto que sus cambios histológicos y bioquímicos se parecen a los de la OA humana

15 (A. M. Bendele et al., *Arthritis Rheum.* 1988, 31, 561–565), con una edad de 6 meses. Se sabe que los cambios histológicos empiezan a la edad de aproximadamente 3 meses y la gravedad de la enfermedad aumenta con la edad (P. A. Jimenez et al., *Lab. Anim. Sci.* 1997, 47, 598-601). Por lo tanto, el inicio del tratamiento en este modelo es a la edad de 6 meses y continúa hasta que los animales alcanzan una edad de un mínimo de 12 meses.

- 20 Los animales reciben inyecciones intraarticulares de 0,1 a 3 mg/articulación del compuesto de ensayo suspendido en 100 µl de vehículo en la articulación de la rodilla derecha en intervalos semanales, mientras que los animales de control reciben inyecciones de 100 µl del vehículo. Después de un mínimo de 6 meses de tratamiento, se sacrificaron todos los animales para el análisis histológico e histopatológico.

- 25 La evaluación de los ensayos descritos en los ejemplos C) y D) se hace de la siguiente forma.

Para el procesamiento histológico del tejido, se extirpan las articulaciones de las rodillas derechas de los animales en el eje medio del fémur y la tibia y se ponen en formalina al 10% durante 3 días, para fijar el tejido. Después de fijación, las rodillas se descalcifican en ácido fórmico (Immunocal®, Decal Chemical Corp., NY, EE.UU.) durante 11 días, se deshidratan en

30 el procesador Tissue Processor TP 1020® (Leica, Alemania) y se insertan en parafina. La rodilla completa insertada en parafina se secciona de forma seriada (secciones coronales) en un microtomo rotatorio a un espesor de 7 µm y las secciones se tiñen con hematoxilina/eosina (H&E) o safranina O/verde rápido (SO). Se definen para cada rodilla 4 subregiones de la

articulación de la rodilla (tibia o fémur medial o lateral). De cada subregión, se seleccionan 5 secciones con el daño más importante, y son evaluadas por dos observadores, con ocultación del tratamiento, usando una puntuación de Mankin modificada.

Se toman imágenes digitales de las secciones coronales histológicas teñidas con H&E así como las teñidas con SO de la articulación de la rodilla usando un dispositivo Zeiss AxioScanner®. Después de conversión en archivos tif y transferencia al software de análisis de imágenes digitales Visiopharm Integrator System (VIS; Versión Nr. 3.0.15.0; Visiopharm, Dinamarca), el tejido del cartílago, los condrocitos, el área de cartílago teñida con SO y el hueso subcondral se dividen en segmentos. Como región de interés (ROI) se selecciona un rectángulo de 1,2 x 0,5 mm que cubre la mayor parte del área afectada del cartílago y el hueso subcondral subyacente en la meseta medial tibial. Después se cuantifica el grado de destrucción de cartílago y esclerosis de hueso subcondral midiendo los siguientes parámetros: índice de fibrilación (FI; la anchura de la región de interés (cuadrado) dividida entre la longitud de la curvatura de la superficie del cartílago, es decir, mide la irregularidad de la superficie del cartílago); área del cartílago; número de condrocitos (número de células por área de cartílago residual); número absoluto de condrocitos residuales; área del cartílago que contiene proteoglucanos (teñida con SO); área de hueso sólido subcondral.

Para el análisis estadístico de los datos, los resultados se dan como mediana, intercuartil e intervalo de datos completo (puntuación histopatológica) o media $\pm$ EEM (histomorfometría). La significación estadística del efecto de un compuesto en la patología articular evaluada histomorfométricamente se determina mediante un análisis de varianza de una vía, seguido de prueba de Dunnett para comparaciones múltiples frente al grupo tratado con vehículo. Se aplican la prueba de Kruskal-Wallis y las comparaciones múltiples por prueba de Dunn frente al grupo tratado con vehículo, para las puntuaciones histopatológicas semicuantitativas. Se usa SAS® v8.2 a través de la interfaz de software Everstat v5.0 para el análisis estadístico.