COMPUESTOS TRICÍCLICOS COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS

Campo de la Invención

La invención proporciona compuestos tricíclicos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de ciertos tipos de cáncer y su uso en terapia.

Antecedentes de la Invención

Los genomas de organismos eucarióticos se organizan mayormente dentro del núcleo de la célula. Las cadenas largas de ADN dúplex envuelven un octómero de proteínas histonas para formar un nucleosoma. Luego, esta unidad básica se comprime adicionalmente mediante la agregación y el plegamiento de nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Un rango de diferentes estados de condensación es posible, y la rigidez de esta estructura varía durante el ciclo celular y se torna más compacta durante el proceso de división celular. Recientemente se ha comprendido que los moldes de cromatina forman un conjunto fundamentalmente importante de mecanismos de control de genes denominado regulación epigenética. Al conferir una amplia gama de modificaciones químicas específicas a histonas y ADN (tales como acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación y SUMOilación),

los reguladores epigenéticos modulan la estructura, la función y la accesibilidad de nuestro genoma, lo que permite ejercer un gran impacto en la expresión génica.

La acetilación de histonas se asocia con mayor frecuencia a la activación de la transcripción de genes, debido a que la modificación debilita la interacción del ADN y el octómero de histonas al modificar la electroestática. Además de esta modificación física, las proteínas específicas se unen a residuos de lisina acetilados dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son pequeños dominios diferentes (~110 aminoácidos) dentro de proteínas que se unen a residuos de lisina acetilados y que residen comúnmente, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Existe una familia de aproximadamente 50 proteínas que se sabe contienen bromodominios, y tienen una variedad de funciones dentro de la célula. La familia BET del bromodominio que contiene proteínas comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-T) que contienen bromodominios en serie capaces de unir dos residuos de lisina acetilados próximos, y así se aumenta la especificidad de la interacción.

Se informa que BRD2 y BRD3 se asocian a las histonas mediante genes activamente transcriptos y pueden estar involucrados en facilitar la elongación transcripcional (Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30(1):51-60), mientras que BRD4

parece estar involucrado en el reclutamiento del complejo pTEF-I3 de genes inducibles, lo que da como resultado la fosforilación de ARN polimerasa y mayor producción transcripcional (Hargreaves et al, Cell, 2009 138(1): 1294145). Se informó que todos los miembros de la familia tienen cierta función en los aspectos de control o ejecución del ciclo celular, y se demostró que permanecen en complejo con los cromosomas durante la división celular, lo que sugiere una función en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus utilizan estas proteínas para atar sus genomas a la cromatina de la célula hospedera, como parte del proceso de replicación viral (You et al Cell, 2004 117(3):349-60).

Artículos recientes relacionados con este objetivo incluyen Prinjha et al., Trends in Pharmacological Sciences, marzo 2012, vol. 33, N.° 3, pp. 146-153; Conway, ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 691-694 y Hewings et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 9393-9413.

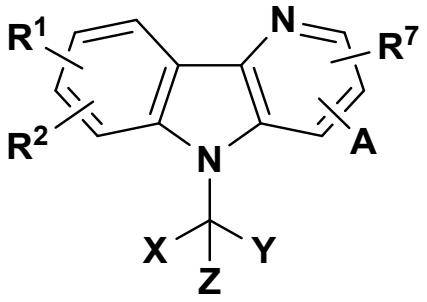
Los inhibidores BET de moléculas pequeñas que se encuentran en desarrollo incluyen GSK-525762A, OTX-015, TEN-010, así como otros de la Universidad de Oxford y Constellation Pharmaceuticals Inc.

Se identificaron cientos de efectores epigenéticos, muchos de los cuales son proteínas de fijación a la cromatina o enzimas modificadoras de cromatina. Estas proteínas se han

asociado a una variedad de trastornos, tales como trastornos neurodegenerativos, enfermedades metabólicas, inflamación y cáncer. Por lo tanto, estos compuestos que inhiben la fijación de un bromodominio con sus proteínas acetiladas cognadas, prometen nuevos enfoques en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones autoinmunitarias e inflamatorias y en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

Breve Descripción de la Invención

Se proporciona un compuesto de la Fórmula (I)



(I)

en donde:

A es heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son uno o más R;

R es independientemente uno o más hidrógeno, CD_3, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF_3, CH_2F, CHF_2, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-OR^4$, -

$CONR^3R^4$, $-NR^3R^4$, NR^3R^4alquilo(C_1-C_6), $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6COR^3$, NR^6COR^3alquilo(C_1-C_6), $-NR^6CO_2R^3$, $NR^6CO_2R^3$alquilo(C_1-C_6), $-NR^6CONR^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, SO_2alquilo(C_1-C_6), $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$ o $NR^6SO_2R^4$alquilo(C_1-C_6);

X e Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$ o $-NR^6SO_2R^4$;

R^1 es, independientemente en cada caso, uno o más hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR^4$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, -COOH, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-CO opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-SO_2 opcionalmente sustituido, aril alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2-

opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6) -NR^6SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclo - NR^6SO_2-opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)NR^6SO_2- opcionalmente sustituido o heterociclo-NR^6SO_2- opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -$CONR^3R^4$, -NR^6COOR^4, -$NR^6CONR^3R^4$, -NR^6COR^4, -$NR^6SO_2R^5$, -$SO_2NR^3R^4$, -$NR^6SO_2NR^3R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C1-C6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, aril-SO_2 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C_4-C_8) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C_4-C_8);

R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

R^6 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -OR^4, CN o halógeno;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente

aceptables.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para usarse en terapia. En particular, para usarse en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual se indica un inhibidor de bromodominio.

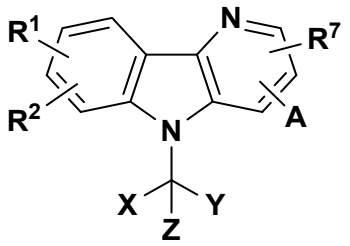
En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o afecciones autoinmunitarias e inflamatorias que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de bromodominio.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de bromodominio.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de un trastorno mediado por una proteína que contiene bromodominio en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a tal paciente un compuesto de la invención.

Descripción Detallada de la Invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I)



(I)

en donde:

A es heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son uno o más R;

R es independientemente uno o más hidrógeno, CD_3, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF_3, CH_2F, CHF_2, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-OR^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3R^4$, NR^3R^4alquilo(C_1-C_6), $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6COR^3$, NR^6COR^3alquilo(C_1-C_6), $-NR^6CO_2R^3$, $NR^6CO_2R^3$alquilo(C_1-C_6), $-NR^6CONR^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, SO_2alquilo(C_1-C_6), $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$ o $NR^6SO_2R^4$alquilo(C_1-C_6);

X e Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, -

$NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$ o $-NR^6SO_2R^4$;

R^1 es, independientemente en cada caso, uno o más hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR^4$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, -COOH, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-CO opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-SO_2 opcionalmente sustituido, aril alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6) $-NR^6SO_2$- opcionalmente sustituido, heterociclo - NR^6SO_2-opcionalmente sustituido, alquilo(C1-C6)NR^6SO_2- opcionalmente sustituido o heterociclo-NR^6SO_2- opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, $-CONR^3R^4$, $-NR^6COOR^4$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6COR^4$, $-NR^6SO_2R^5$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$, alquilo(C1-C6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, aril-SO_2 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C_4-C_8) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C_4-C_8);

R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-

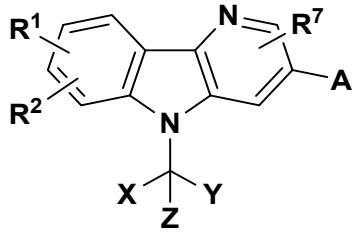
$C_6)SO_2$- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

R^6 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, $-OR^4$, CN o halógeno;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula (II)



(II)

en donde:

A es heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son uno o más R;

R es independientemente uno o más hidrógeno, CD_3, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF_3, CH_2F, CHF_2, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6)

opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, -OR^4, -$CONR^3R^4$, -NR^3R^4, NR^3R^4alquilo(C_1-C_6), -NR^6OCOR^3, -NR^6COR^3, NR^6COR^3alquilo(C_1-C_6), -$NR^6CO_2R^3$, $NR^6CO_2R^3$alquilo(C_1-C_6),-$NR^6CONR^3R^4$, -$SO_2NR^3R^4$, SO_2alquilo(C_1-C_6), -$NR^6SO_2NR^3R^4$, -$NR^6SO_2R^4$ o $NR^6SO_2R^4$alquilo(C_1-C_6);

X e Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), -NR^3R^4, -$CONR^3R^4$, -$OCONR^3R^4$, -NR^6OCOR^3, -$NR^6CONR^3R^4$, -$NR^6SO_2NR^3R^4$ o -$NR^6SO_2R^4$;

R^1 es, independientemente en cada caso, uno o más hidrógeno, halógeno, -CN, -OR^4, -NR^3R^4, -$CONR^3R^4$, -COOH, -$OCONR^3R^4$, -NR^6OCOR^3, -$NR^6CONR^3R^4$, -$NR^6SO_2NR^3R^4$, -$NR^6SO_2R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C1-C6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-CO opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-SO_2 opcionalmente sustituido, aril alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente

sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6) -NR^6SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclo - NR^6SO_2-opcionalmente sustituido, alquilo(C1-C6)NR^6SO_2- opcionalmente sustituido o heterociclo-NR^6SO_2- opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, -$CONR^3R^4$, -NR^6COOR^4, -$NR^6CONR^3R^4$, -NR^6COR^4, -$NR^6SO_2R^5$, -$SO_2NR^3R^4$, -$NR^6SO_2NR^3R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, aril-SO_2 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C_4-C_8) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C_4-C_8);

R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

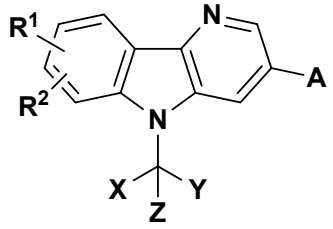
R^6 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, -OR^4, CN o halógeno;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto de la invención dentro del alcance de los primeros dos aspectos, se proporciona un

compuesto de la Fórmula (II)



(II)

en donde:

A es heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son uno o más R;

R es independientemente uno o más hidrógeno, CD_3, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF_3, CH_2F, CHF_2, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-OR^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3R^4$, NR^3R^4alquilo(C1-C6), $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6COR^3$, NR^6COR^3alquilo(C_1-C_6), $-NR^6CO_2R^3$, $NR^6CO_2R^3$alquilo(C_1-C_6), $-NR^6CONR^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, SO_2alquilo(C_1-C_6), $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$ o $NR^6SO_2R^4$alquilo(C_1-C_6);

X e Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C_1-C_6),

alcoxi(C_1-C_6), $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$ o $-NR^6SO_2R^4$;

R^1 es, independientemente en cada caso, uno o más hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR^4$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, -COOH, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-CO opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-SO_2 opcionalmente sustituido, aril alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6) $-NR^6SO_2$- opcionalmente sustituido, heterociclo - NR^6SO_2-opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)NR^6SO_2- opcionalmente sustituido o heterociclo-NR^6SO_2- opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente

sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

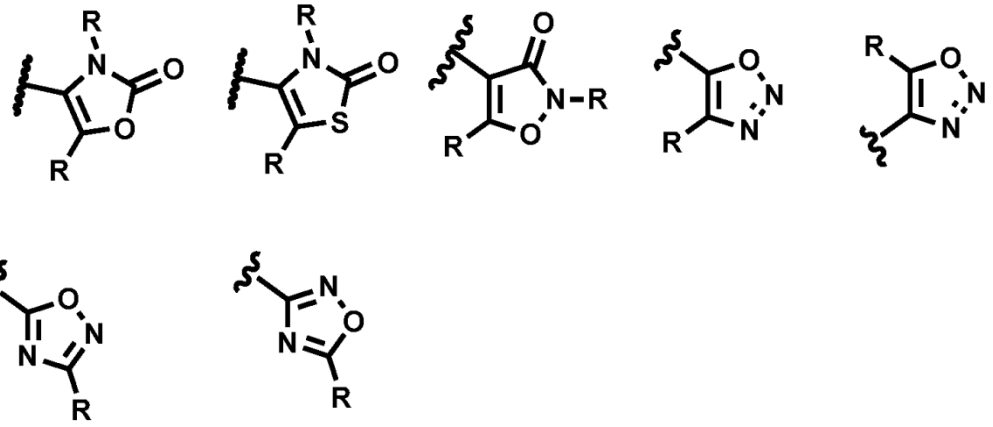
R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C_4-C_8) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C_4-C_8);

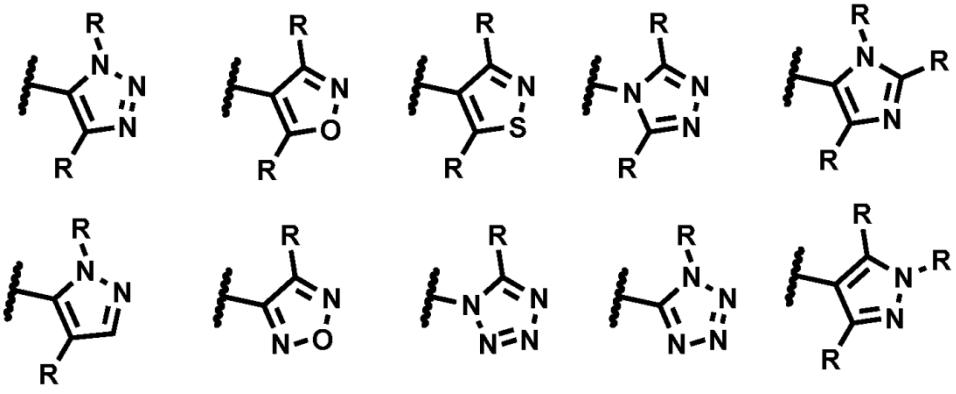
R^6 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En un 4.º aspecto dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la Fórmula



:



CD_3, CHF_2, C_1-C_6)

sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-OR^4$, -

$CONR^3R^4$, $-NR^3R^4$, NR^3R^4alquilo(C_1-C_6), $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6COR^3$, NR^6COR^3alquilo(C_1-C_6), $-NR^6CO_2R^3$, $NR^6CO_2R^3$alquilo(C_1-C_6),-$NR^6CONR^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, SO_2alquilo(C_1-C_6), $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$ o $NR^6SO_2R^4$alquilo(C_1-C_6);

X e Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C1-C6), $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$ o $-NR^6SO_2R^4$;

R^1 es, independientemente en cada caso, uno o más hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR^4$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, -COOH, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-CO opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-SO_2 opcionalmente sustituido, aril alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2-

opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6) -NR^6SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclo - NR^6SO_2-opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)NR^6SO_2- opcionalmente sustituido o heterociclo-NR^6SO_2- opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C2-C6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

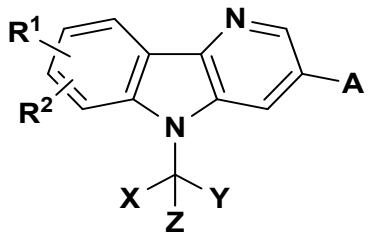
o R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C_4-C_8) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C_4-

C_8);

R^6 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

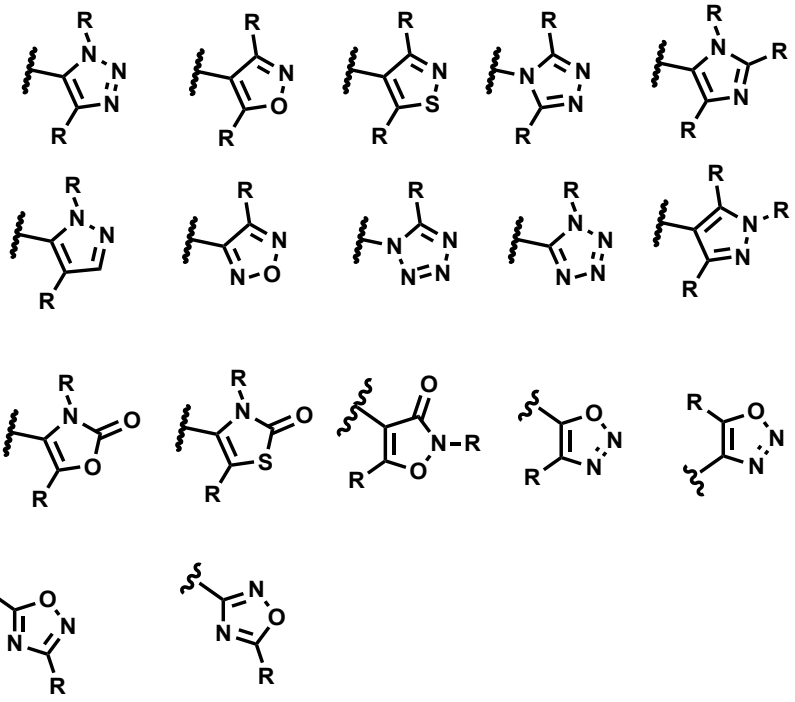
En un 5.º aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la Fórmula



(II)

en donde:

A es



;

R es independientemente uno o más hidrógeno, CD_3, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF_3, CH_2F, CHF_2, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-OR^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3R^4$, NR^3R^4alquilo(C1-C6), $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6COR^3$, NR^6COR^3alquilo(C1-C6), $-NR^6CO_2R^3$, $NR^6CO_2R^3$alquilo(C_1-C_6), $-NR^6CONR^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, SO_2alquilo(C_1-C_6), $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$ o $NR^6SO_2R^4$alquilo(C_1-C_6);

X e Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$ o $-NR^6SO_2R^4$;

R^1 es, independientemente en cada caso, uno o más hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR^4$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, -COOH, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

cicloalquil(C_3-C_8) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-CO opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-SO_2 opcionalmente sustituido, aril alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C3-C8) alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6) -NR^6SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclo - NR^6SO_2-opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)NR^6SO_2- opcionalmente sustituido o heterociclo-NR^6SO_2- opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente

sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

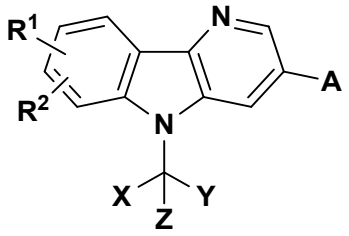
R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C_4-C_8) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C_4-C_8);

R^6 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

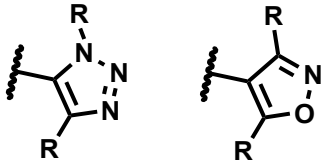
y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En un 6.º aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la Fórmula



(II)

en donde:

A es  ;

R es independientemente uno o más hidrógeno, CD_3, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, CN, CF_3, CH_2F, CHF_2, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_3-C_8) opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-OR^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3R^4$, NR^3R^4alquilo(C1-C6), $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6COR^3$, NR^6COR^3alquilo(C_1-C_6), $-NR^6CO_2R^3$, $NR^6CO_2R^3$alquilo(C_1-C_6),$-NR^6CONR^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, SO_2alquilo(C_1-C_6), $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$ o $NR^6SO_2R^4$alquilo(C_1-C_6);

X e Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$ o $-NR^6SO_2R^4$;

R^1 es, independientemente en cada caso, uno o más hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR^4$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, -COOH, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

cicloalquil(C_3-C_8) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-CO opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-SO2 opcionalmente sustituido, aril alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6) -NR^6SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclo - NR^6SO_2-opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)NR^6SO_2- opcionalmente sustituido o heterociclo-NR^6SO_2- opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo

opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

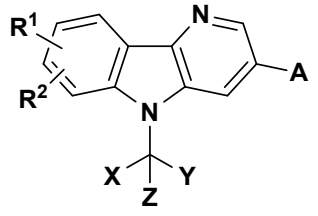
R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C_4-C_8) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C_4-C_8);

R^6 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

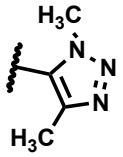
En un 7.º aspecto de la invención dentro del alcance de los aspectos anteriores, se proporciona un compuesto de la Fórmula

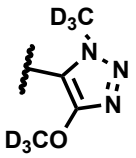
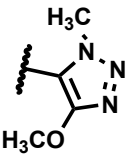


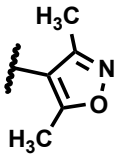
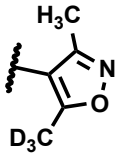
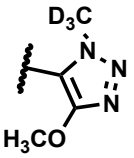
(II)

en donde:

A es






;

X e Y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

Z es hidrógeno, halógeno, -OH, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C1-C6), $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$ o $-NR^6SO_2R^4$;

R^1 es, independientemente en cada caso, uno o más hidrógeno, halógeno, -CN, $-OR^4$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, -COOH, $-OCONR^3R^4$, $-NR^6OCOR^3$, $-NR^6CONR^3R^4$, $-NR^6SO_2NR^3R^4$, $-NR^6SO_2R^4$, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-CO opcionalmente sustituido, cicloalquil(C_3-C_8)-SO_2 opcionalmente sustituido, aril alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente

sustituido, cicloalquil(C_3-C_8) alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heterociclil-CO- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6) -NR^6SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclo - NR^6SO_2-opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)NR^6SO_2- opcionalmente sustituido o heterociclo-NR^6SO_2- opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido;

R^3 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, alquinilo(C_2-C_6) opcionalmente sustituido, cianoalquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ariloxialquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquilo(C_1-C_6)SO_2- opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido,

R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido o cicloalquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

o R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroarilo (C_4-C_8) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico (C_4-C_8);

R^6 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos dentro del alcance del primer aspecto, o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se provee un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de los siguientes

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1S)-4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-{3-[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

5-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

(1R)-1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-

b]indol-7-il]etan-1-ol,

2-{3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-{3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-[3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

(1R)-1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol,

2-{6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

(1S)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol,

(1R)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol,

2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-

il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{8-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

(1R)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol,

2-{6-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{6-cloro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-[(R)-(4,4-difluorociclohexil)({9-fluoro-7-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina,

(1S)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-

1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol,

2-{8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(5-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(3-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(4-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{6-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{3-[4-metoxi-1-($^{2}H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina,

N-{2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}acetamida,

N-{2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}metansulfonamida,

N-{2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}carbamato de metilo,

5-{6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,

5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

5-{6-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-

1,2,3-triazol,

N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]ciclopropansulfonamida,

5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,

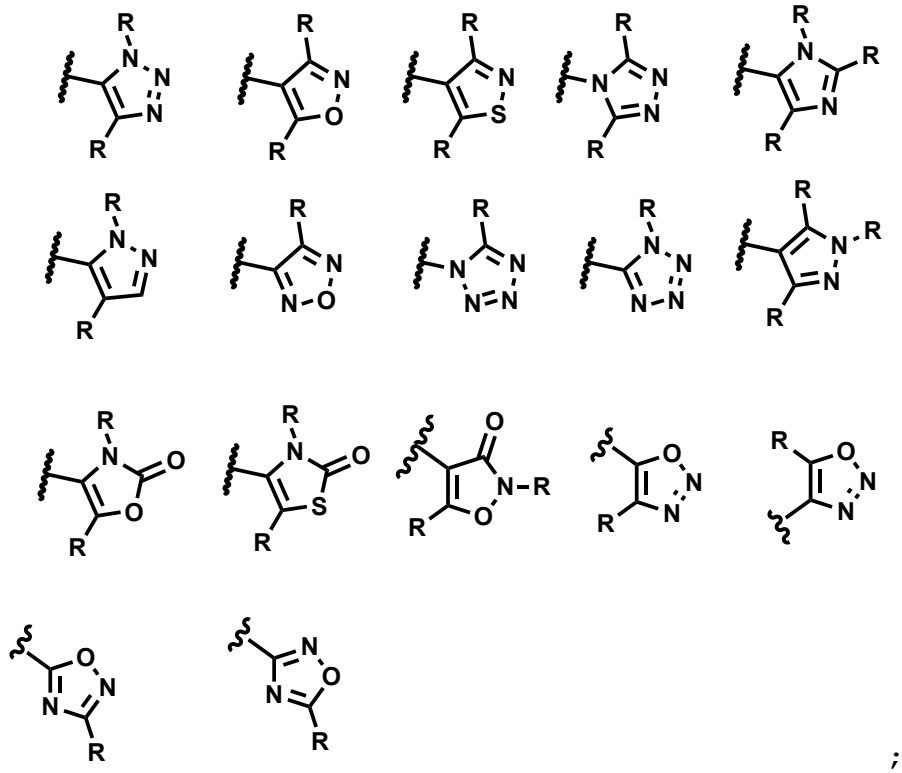
5-{9-metansulfonil-6,7-dimetoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, y

2-{3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad de la invención proporciona compuestos, en donde A es heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes son uno o más de R;

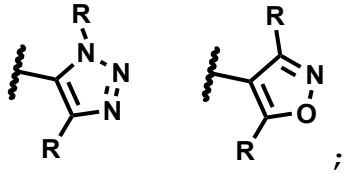
Otra modalidad de la invención proporciona compuestos, en donde A es



;

y R es independientemente uno o más hidrógeno, CD_3, OCD_3, CF_3, CHF_2 o alquilo(C_1-C_3).

Otra modalidad de la invención proporciona compuestos, en donde A es



;

y R es independientemente uno o más hidrógeno, CD_3, OCD_3, CF_3, CHF_2 o alquilo(C_1-C_3).

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores $IC_{50} \leq 250$ nM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores $IC_{50} \leq 25$ nM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores $IC_{50} \leq 5$ nM.

OTRAS MODALIDADES DE LA INVENCIÓN

En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la invención proporciona un proceso para elaborar un compuesto de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para inhibir la actividad de un trastorno mediado por una proteína que contiene un bromodominio en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a tal paciente al menos un compuesto de la invención.

En otra modalidad, la invención provee un método para el tratamiento y/o la profilaxis de varios tipos de cáncer, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento y/o la profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención solos u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la invención y/o al menos otro tipo de agente

terapéutico.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de diversos tipos de cáncer, que incluyen, entre otros, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer hepatocelular, neuroblastoma, otros tumores sólidos u otros tipos de cáncer hematológicos.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de diversos tipos de cáncer, que incluyen, entre otros, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer colorrectal, mieloma múltiple o AML.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para usar en la terapia.

En otra modalidad, la invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para inhibir una proteína que contiene un bromodominio que comprende contactar tal proteína con cualquier compuesto ejemplificado o una sal o composición del mismo

farmacéuticamente aceptable.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los compuestos de la Fórmula (I) de la invención son inhibidores de bromodominio y tienen una utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades y afecciones para las cuales se indica un inhibidor de bromodominio.

En una modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o afección, para la cual se indica un inhibidor de bromodominio, en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad se proporciona un método para el tratamiento de una afección autoinmunitaria y/o inflamatoria crónica, en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la Fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la Fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, el sujeto que lo necesita es un mamífero, en particular, un ser humano.

Se cree que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones relacionados con inflamación sistémica o de tejidos, respuestas inflamatorias a la infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo de los lípidos, fibrosis y en la prevención y el tratamiento de infecciones virales.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones autoinmunitarias e inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eczema, dermatitis, alopecia, vitiligo, enfermedades ampoilosas de la piel, nefritis, vasculitis, ateroesclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes tipo I y rechazo agudo de órganos transplantados.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias agudas, tales como gota aguda, arteritis de

células gigantes, nefritis, que incluye nefritis lúpica, vasculitis con afectación de órganos, tales como glomerulonefritis, vasculitis, que incluye arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nudosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu y rechazo agudo de órganos trasplantados.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que involucran respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parasitos o sus toxinas, tales como sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés), síndrome de disfunción orgánica múltiple, síndrome del choque tóxico, lesiones pulmonares agudas, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria en adultos, por sus siglas en inglés), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacción de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria, SIRS asociada a infecciones virales, tales como influenza, herpes zóster, herpes simple y coronavirus.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones asociadas a lesiones de órganos por isquemia-revascularización, tales

como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (apoplejía), síndromes coronarios agudos, lesión por reperfusión renal, transplante de órganos, injerto de bypass o derivación coronario, procedimientos de bypass o derivación cardiopulmonar y embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o de miembros perfiéricos.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos de metabolismo de lípidos mediante la regulación de APO-A1, tales como hipercolesterolemia, ateroesclerosis y enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas, tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis posquirúrgica, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones virales, tales como virus del herpes, virus del papiloma humano, adenovirus, poxvirus y otros virus de ADN.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, que incluye cáncer hematológico, cáncer epitelial, que incluye carcinoma de pulmón, de mama y de colon, carcinomas de línea media, tumores mesenquimatosos, hepáticos, renales y neurológicos.

En una modalidad, la enfermedad o afección para la cual se indica un inhibidor de bromodominio se selecciona de las enfermedades asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumatismo mayor, hemorragia e isquemia. En esta modalidad, el inhibidor de bromodominio se administraría en la etapa del diagnóstico para reducir la incidencia de SIRS, el inicio del choque, síndrome de disfunción orgánica múltiple, que incluye el inicio de lesiones pulmonares agudas, ARDS, lesiones agudas renales, hepáticas, cardíacas y gastrointestinales y la muerte. En otra modalidad, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos asociados al alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extensivo, SIRS o MODS (síndrome de disfunción orgánica múltiple). En una modalidad particular, la enfermedad o afección para la cual se indica un inhibidor de bromodominio es sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico y endotoxemia. En otra modalidad, el inhibidor de bromodominio se indica para el tratamiento de pancreatitis aguda o crónica. En otra modalidad, el inhibidor de bromodominio se indica para el tratamiento de quemaduras.

En una modalidad, la enfermedad o afección para la cual se indica un inhibidor de bromodominio se selecciona de infecciones y reactivaciones de herpes simple, herpes labial,

infecciones y reactivaciones de herpes zóster, varicela, culebrilla, virus del papiloma humano, neoplasia de cuello del útero, infecciones por adenovirus, que incluye enfermedad respiratoria aguda, e infecciones por poxvirus, tales como viruela bovina y viruela y virus de la peste porcina africana.

La expresión "enfermedades o afecciones para las cuales se indica un inhibidor de bromodominio" pretende incluir cualquier o todas condiciones patológicas anteriores.

En una modalidad, se proporciona un método para inhibir un bromodominio que comprende contactar el bromodomain con un compuesto de la Fórmula (1) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Si bien es posible que, para usar en terapia, un compuesto de la Fórmula (I), así como las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, se puede administrar como el compuesto en sí, es más frecuente que se presente como una composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, o una fracción adecuada de las mismas, de un ingrediente activo. Por lo tanto, tales dosis unitarias se pueden administrar más de una

vez al día. Las composiciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis (para administración más de una vez al día), como se indicó anteriormente en la presente, o una fracción adecuada de las mismas, de un ingrediente activo.

Algunos tipos de cáncer que se pueden tratar con los compuestos de esta invención incluyen, entre otros, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de colon, leucemias, cáncer de pulmón y cáncer de hueso. Algunos ejemplos de esos tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma de intestino, tal como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario no polipósico, carcinoma esofágico, carcinoma de labio, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de la glándula salival, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma medular tiroideo, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma renal, carcinoma renal parenquimatoso, carcinoma de ovarios, carcinoma de cuello uterino, carcinoma del cuerpo del útero, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales, tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma,

meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés), carcinoma hepatocelular, carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, mieloma múltiple, carcinoma basocelular, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroide, seminoma, rabdomiosarcoma, craneofaringioma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

Además de los defectos de la apoptosis hallados en los tumores, se considera que los defectos en la capacidad de eliminar células autorreactivas del sistema inmunitario debido a la resistencia a la apoptosis cumplen una función clave en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan porque las células del sistema inmunitario producen anticuerpos contra sus propios órganos y moléculas o atacan directamente los tejidos, lo cual provoca la destrucción de estos. Una falla de esas células autorreactivas que se someterán a apoptosis

provoca la manifestación de la enfermedad. Se identificaron defectos en la regulación de la apoptosis en enfermedades autoinmunitarias, tales como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide.

Por eso, de acuerdo con otra modalidad, la invención provee un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria al proporcionar a un paciente que lo necesita un compuesto o una composición de la presente invención. Algunos ejemplos de tales enfermedades autoinmunitarias incluyen, entre otras, enfermedades del colágeno, tales como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sharp, síndrome de CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, telangiectasia), dermatomiositis, vasculitis (Morbus Wegener) y síndrome de Sjogren; enfermedades renales, tales como síndrome del buen pastor, glomerulonefritis de progreso rápido y glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II; enfermedades endócrinas, tales como diabetes tipo I, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED, por sus siglas en inglés), paratiroidismo autoinmunitario, anemia perniciosa, insuficiencia gonadal, enfermedad idiopática de Morbus Addison, hipertireosis, tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario; enfermedades cutáneas, tales como pénfigo vulgar, bolo penfigoide, herpes gestacional, epidermólisis bullosa y eritema multiforme mayor; enfermedades hepáticas, tales como

cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1, hepatitis autoinmunitaria tipo 2, colangitis esclerosante primaria; enfermedades neuronales, tales como esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, neuromiotomía adquirida, síndrome de Guillain-Barré (síndrome de Muller-Fischer), síndrome de la persona rígida, degeneración cerebelosa, ataxia, opsoclonus, neuropatía sensorial y acalasia; enfermedades de la sangre, tales como anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática (Morbus Werlhof), enfermedades infecciosas con reacciones autoinmunitarias asociadas, tales como SIDA, malaria y mal de Chagas.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer por sí solos o en combinación o coadministración con otros agentes terapéuticos o radioterapia. Por lo tanto, en una modalidad, los compuestos de la invención se coadministran con radioterapia o con un segundo agente terapéutico con actividad citostática o antineoplásica. Los compuestos quimioterapéuticos citostáticos adecuados incluyen, entre otros, (i) antiempotabolitos; (ii) agentes de fragmentación del ADN; (iii) agentes de reticulación del ADN; (iv) agentes de intercalación; (v) inhibidores de la síntesis de las proteínas; (vi) venenos de topoisomerasa II, tales como

camptotecina o topotecan; (vii) venenos de topoisomerasa II; (viii) agentes dirigidos al microtúbulo; (ix) inhibidores de cinasa; (x) agentes de investigación misceláneos; (xi) hormonas; y (xii) antagonistas hormonales. Se contempla que los compuestos de la invención pueden ser útiles en combinación con cualquier agente conocido que pertenezca a las 12 clases anteriores, y cualquier agente futuro que se encuentre actualmente en desarrollo. En particular, se contempla que los compuestos de la invención pueden ser útiles en combinación con los tratamientos de referencia actuales, así como con cualquiera que se desarrolle en el futuro cercano. Las dosis y los regímenes de dosificación específicos se basarían en el conocimiento de los médicos y en el estado de la técnica en general.

Se proporcionan además en la presente, métodos para el tratamiento en donde los compuestos de la invención son administrados con uno o más agentes de inmuno-oncología. Los agentes de inmuno-oncología usados en la presente, también conocidos como inmunoterapias de cáncer, son efectivos para mejorar, estimular, y/o regular ascendentemente respuestas inmunes en un sujeto. En un aspecto, la administración de un compuesto de la invención con un agente de inmuno-oncología tiene un efecto sinérgico en la inhibición del crecimiento del tumor.

En un aspecto, el(los) compuesto(s) de la invención

son secuencialmente administrados previo a la administración del agente de inmuno-oncología. En otro aspecto, el(los) compuesto(s) de la invención son administrados concurrentemente con el agente de inmunología-oncología. En aún otro aspecto, el(los) compuestos de la invención son administrados secuencialmente después de la administración del agente de inmuno-oncología.

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden ser co-formulados con un agente de inmuno-oncología.

Los agentes de inmuno-oncología incluyen, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, anticuerpo, u otra molécula biológica o pequeña. Ejemplos de agentes de inmuno-oncología biológicos incluyen, pero no se limitan a, vacunas de cáncer, anticuerpos, y citocinas. En un aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En otro aspecto, el anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

En un aspecto, el agente de inmuno-oncología es (i) un agonista de un receptor estimulador (que incluye co-estimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (que incluye una co-inhibidora) en las células T, ambos de las cuales resultan en respuestas de células T específicas del antígeno de amplificación (a menudo referidos como reguladores de punto de verificación inmune).

Ciertas de las moléculas estimuladoras e inhibidoras son miembros de la superfamilia de

inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores co-estimuladores o co-inhibidores es la familia B7, la cual incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores co-estimuladores o co-inhibidores es la familia de moléculas del TNF que se unen a miembros de la familia del receptor del TNF cognato, los cuales incluyen CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1 , XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotoxina α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, Linfotoxina α 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es una citocina que inhibe la activación de células T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF, y otras citocinas inmunosupresoras) o una citocina que estimula la activación de células T, para estimular una respuesta inmune).

En un aspecto, las respuestas de células T pueden ser estimuladas por una combinación de un compuesto de la invención y uno o más de (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de células T (por ejemplo, inhibidores del punto de verificación inmune) tales como

CTLA-4, PD-1, PD-L1 , PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1 , BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, y TIM-4, y (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de células T tales como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

Otros agentes que pueden ser combinados con compuestos de la invención para el tratamiento de cáncer incluyen antagonistas de receptores inhibidores de células NK o agonistas de receptores de activación en células NK. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser combinados con antagonistas de KIR, tales como lirilumab.

Aún otros agentes para terapias de combinación incluyen agentes que inhiben o agotan los macrófagos o monocitos, que incluyen pero no se limitan a antagonistas de CSF-1R tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R que incluyen RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, W013/87699, W013/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; W013169264; WO14/036357).

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden ser usados con uno o más de agentes agonísticos que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes de bloqueo que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas, y uno o más agentes que

incrementan sistemáticamente la frecuencia de células T anti-tumorales, agentes que superan distintas trayectorias supresoras inmunes dentro del microambiente tumoral (por ejemplo, bloqueo del acoplamiento del receptor inhibidor (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), agotar o inhibir Tresgs (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab) o por agotamiento del lecho anti-CD25), inhibir enzimas metabólicas tales como IDO, o invertir/prevenir el agotamiento o anergia de células T) y agentes que activan la inflamación y/o activación inmune innata en los sitios del tumor.

En un aspecto, el agente de inmuno-oncología es un antagonista de CTLA-4, tal como un anticuerpo CTLA-4 antagonístico. Los anticuerpos CTLA-4 adecuados incluyen, por ejemplo, YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un antagonista de PD-1, tal como un anticuerpo PD-1 antagonístico. Los anticuerpos PD-1 adecuados incluyen, por ejemplo, OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab), o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). El agente de inmuno-oncología también puede incluir pidilizumab (CT-011), aunque su especificidad para la unión a PD-1 ha sido cuestionada. Otro procedimiento para dirigir el receptor PD-1 es la proteína recombinante compuesta del dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado a la porción Fc de IgG1, llamado AMP-

224.

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un antagonista de PD-L1, tal como un anticuerpo PD-L1 antagonístico. Anticuerpos PD-L1 adecuados incluyen, por ejemplo, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874), y MSB0010718C (WO2013/79174).

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un antagonista LAG-3, tal como un anticuerpo LAG-3 antagonístico. Anticuerpos LAG3 adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un agonista CD 137 (4-IBB), tal como un anticuerpo agonístico CD137. Anticuerpos CD137 adecuados incluyen, por ejemplo, urelumab y PF-05082566 (W012/32433).

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un agonista de GITR, tal como un anticuerpo GITR antagonístico. Anticuerpos GITR adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) y MK-4166 (WO11/028683).

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un antagonista de IDO. Antagonistas de IDO adecuados incluyen, por ejemplo, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod, o NLG-919

(WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, W012/142237).

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un agonista de OX40, tal como un anticuerpo OX40 agonístico. Los anticuerpos OX40 adecuados incluyen, por ejemplo, MEDI-6383 o MEDI-6469.

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un antagonista de OX40L, tal como un anticuerpo OX40 antagonístico. Los antagonistas de OX40L adecuados incluyen, por ejemplo, RG-7888 (WO06/029879).

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un agonista de CD40, tal como un anticuerpos CD40 agonístico. En aún otra modalidad, el agente de inmuno-oncología es un antagonista de CD40, tal como un anticuerpo CD40 antagonístico. Anticuerpos CD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab o dacetuzumab.

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es un agonista de CD27, tal como un anticuerpo CD27 agonístico. Anticuerpos CD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varlilumab.

En otro aspecto, el agente de inmuno-oncología es MGA271 (a B7H3) (WO11/109400).

La terapia combinada pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agente

terapéuticos, de manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrando al sujeto una forma de dosificación única que tiene una relación fija de cada agente terapéutico, o múltiples formas de dosificación únicas para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se puede llevar a cabo mediante cualquier vía adecuada que incluye, entre otras, la vía oral, la vía intravenosa, la vía intramuscular y la absorción directa a través de los tejidos de las membranas mucosas. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se puede administrar mediante inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. De manera alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral, o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar mediante inyección intravenosa. La terapia combinada también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos descritos anteriormente también en combinación con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o radioterapia). En los casos en que la terapia combinada comprende también un tratamiento no

farmacológico, el tratamiento no farmacológico se puede realizar en cualquier momento adecuado, siempre que se logre un efecto beneficioso de la coacción entre la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, cuando correspondiese, el efecto beneficioso se logra aun cuando se elimina temporalmente el tratamiento no farmacológico de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra modalidad, a fin de describir modalidades adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Asimismo, cualquier elemento de una modalidad tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las modalidades para describir una modalidad adicional.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y DOSIFICACIÓN

La invención también provee composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la

Formula I, formulada junto con uno o más portadores (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para la administración en forma sólida o líquida, que incluyen las que se adaptan para: (1) la administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los que sirven para la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; (2) la administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; (3) la aplicación tópica, por ejemplo, en forma de crema, ungüento o atomizador o parche de liberación controlada aplicados en la piel; (4) la administración por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, en forma de pesario, crema o espuma; (5) la administración por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del

alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Como se usa en la presente, la frase "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptables, tales como un agente de relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, auxiliar de fabricación (por ejemplo, lubricante, talco, magnesio, estearato de calcio o zinc, o ácido esteárico) o solvente para encapsula el material, que participan en el transporte del compuesto deseado desde un órgano o parte del cuerpo hasta otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudique al paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y supositorios de cera; (9) aceites,

tales como aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadoras con pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias no -tóxicas compatibles que se usan en formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones también pueden contener agentes humectantes, emulgentes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservadores y antioxidantes.

Algunos ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno

butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamintetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluida bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Ventajosamente, las formulaciones pueden estar presentes en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método conocido en el estado de la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación variará según el paciente que se trate y el modo de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación será, generalmente, la cantidad de compuesto que produzca un efecto terapéutico. En general, del 100 %, esta cantidad varía de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 99 % de ingrediente activo, preferentemente, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 70 %, con máxima preferencia, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %.

En ciertas modalidades, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas,

agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y portadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas modalidades, una formulación antes mencionada produce un compuesto de la presente invención biodisponible en forma oral.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan mezclando de manera uniforme un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dándole forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden ser en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, caramelos (con una base saborizada, en general, sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, en forma de elixir o jarabe, en forma de pastillas (con una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o en forma de enjuagues bucales y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente

invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, pastillas para chupar y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) agentes de relleno o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y laurilsulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como alcohol de cetilo, monostearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de

sodio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada, tales como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura con recubrimiento, usando excipientes como lactosa o azúcares de la leche, polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeado, opcionalmente, con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos por compresión se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos por moldeado se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos,

opcionalmente se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. También se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en distintas proporciones para proveer el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para que proporcionen una liberación rápida, por ejemplo, mediante liofilización. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener, opcionalmente, agentes de opacidad y pueden tener una composición tal que liberen solo los ingredientes activos o, preferentemente, en una cierta parte del tubo gastrointestinal, opcionalmente, de manera demorada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen ceras y sustancias poliméricas. El ingrediente activo también puede presentarse en forma microencapsulada, si correspondiera, con uno o más de los excipientes antes descritos.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes que se usan con frecuencia en el estado de la técnica, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceite de semillas de algodón, de maní, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulgentes y de suspensión, endulzantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservadores.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un supositorio de cera o salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derrite en la cavidad rectal o vaginal y libera el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o atomizadores que contienen los portadores adecuados conocidos en el estado de la técnica.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, atomizadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservador, amortiguador o propulsor necesario.

Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y

vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, óxido de zinc o mezclas de los mismos.

Los polvos y atomizadores pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, poliamida en polvo o mezclas de estas sustancias. Los atomizadores también pueden contener propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de suministrarle al cuerpo un compuesto de la presente invención de manera controlada. Tales formas de dosificación se pueden realizar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad del flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana para el control de la velocidad o dispersando el compuesto en un gel o una matriz polimérica.

Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos, los polvos, las soluciones para los ojos y similares también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que son adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación se vuelva isotónica con la sangre del receptor previsto, o agentes espesantes o de suspensión.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y usando tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservadores, agentes humectantes, emulgentes y dispersantes. La prevención de la acción de los

microorganismos en los compuestos se puede garantizar mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que demoran la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, a fin de prolongar el efecto farmacológico, es conveniente hacer más lenta la absorción del fármaco administrado mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene escasa hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De manera alternativa, la absorción demorada de una forma farmacológica administrada por vía parenteral se logra mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósitos inyectables se realizan formando matrices microencapsuladas de los compuestos en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Según la relación entre el fármaco y el

polímero, y la naturaleza del polímero particular que se use, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósitos inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o en microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como sustancias farmacéuticas a seres humanos y animales, se pueden administrar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0.1 a 99 % (con mayor preferencia, de 10 a 30 %) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan para obtener formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por las personas de habilidad en la técnica.

Los niveles de dosis reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar, a fin de obtener una cantidad de ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta

terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares sin que sea tóxico para el paciente.

El nivel de dosis seleccionado dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto particular usado de la presente invención, o del éster, la sal o la amida de las mismas, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular que se use, la velocidad y el alcance de la absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular que se use, la edad, el sexo, el peso, la afección, la salud en general y los antecedentes médicos del paciente que en tratamiento y factores similares conocidos en el estado de la técnica médica.

Un médico o veterinario con conocimiento de nivel medio puede determinar con facilidad y recetar la cantidad eficaz necesaria de la composición farmacéutica. Por ejemplo, el médico o el veterinario podrían decidir comenzar con dosis de los compuestos de la invención usados en la composición farmacéutica en niveles inferiores a los necesarios, a fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se obtenga el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad de compuesto que

sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. En general, la dosis eficaz dependerá de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis orales, intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente varían de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como 2, 3, 4, 5, 6 o más subdosis administradas por separado en intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. En ciertos aspectos de la invención, la dosis es una administración por día.

Si bien es posible administrar un compuesto de la presente invención solo, se prefiere administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

DEFINICIONES

A menos que se especifique lo contrario en la presente, las referencias realizadas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, “un” y “uno/a” se pueden referir a uno/a o más.

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene los suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

En toda la descripción y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan tals isómeros. A menos que se indique los contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans (o *E y Z*) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. En función de las condiciones del

proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutral) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

Cuando se indica que un sustituyente es "opcionalmente sustituido", los sustituyentes se seleccionan, por ejemplo, de sustituyentes, tales como alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoílo, ariloxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las que los dos sustituyentes de amino se seleccionan de alquilo, arilo o arilalquilo; alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino

sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo, $-SO_2NH_2$, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo, $-CONH_2$, carbamilo sustituido, por ejemplo, -CONHalquilo, -CONHarilo, -CONHarilalquilo, o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados de alquilo, arilo o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterociclilo, por ejemplo, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y similares, y heterociclilo sustituido, a menos que se defina de otro modo.

Para una mayor claridad y de acuerdo con la convención estándar en el estado de la técnica, el símbolo se usa en fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión de la porción o sustituyente con el núcleo de la estructura.

Además, para una mayor claridad, en donde un sustituyente tiene un guión (-) que no se encuentra entre dos letras o símbolos, este se usa para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une mediante el átomo de carbono.

Además, para una mayor claridad, cuando no se muestra ningún sustituyente al final de la línea continua, esto indica que hay un grupo metilo (CH_3) conectado al enlace.

Como se usan en la presente, los términos "alquilo" o "alquileno" incluyen grupos de hidrocarburo saturados alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_1-C_6" indica alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

El término "alquenilo" indica un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles y, en general, de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alquenilo C_2-C_8" contiene de 2 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, heptenilo, octenilo y similares.

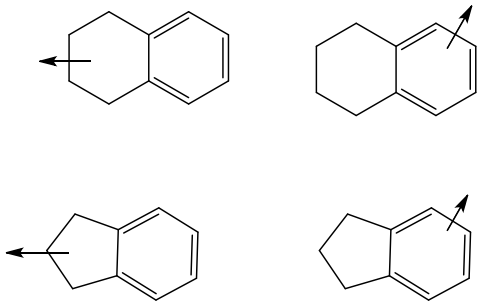
El término "alquinilo" indica un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples y, en general, de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Por ejemplo, "alquenilo C_2-C_8" contiene

de 2 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, entre otros, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, heptinilo, octinilo y similares.

Los términos "alcoxi" o "alquiloxi" se refieren a un grupo --O--alquilo. "alcoxi C_{1-6}" (o alquiloxi) incluye grupos alcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se definió anteriormente con la cantidad de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

El término "arilo", ya sea solo o como parte de una porción más grande, tal como "aralquilo", "aralcoxi" o ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 15 miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. En algunas modalidades de la invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que incluye, entre otros, fenilo, bifenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo y terahidronaftilo. Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a un residuo de alquilo unido a un anillo de arilo. Los ejemplos no limitativos incluyen

bencilo, fenetilo y similares. Los arilos fusionados se pueden conectar a otro grupo ya sea en una posición adecuada en el anillo de cicloalquilo o el anillo aromático. Por ejemplo:



Las líneas con flechas dibujadas del sistema de anillos indican que el enlace se puede unir a cualquier átomo del anillo adecuado.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados. cicloalquilo C_{3-6} incluye grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo". El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclizados. cicloalquenilo C_4-C_6 incluye grupos cicloalquenilo C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, entre otros, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo de carbazol del compuesto.

"Halo" o "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C_{1-6}" incluye grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la

cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S-- y pentafluoroetil-S--.

Como se usa en la presente, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo.

Como se usa en la presente, "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" significan un anillo monocíclico o bicíclico estable de 3-, 4-, 5-, 6 o 7 miembros, o un anillo heterocíclico policíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- o 14 miembros, que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; e incluyen cualquier grupo policíclico en los que se fusiona cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente se pueden sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el

compuesto resultante es estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, acridinilo, azetidinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo,

oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos spiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros, que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados

independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros; un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, entre otros, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-

quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usan en la presente, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más, preferentemente de 1 a 3, átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen,

entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un heterociclilo o heterociclilo sustituido unido a un grupo alquilo conectado al núcleo de carbazol del compuesto.

El término "contraión" se usa para representar una especie con carga negativa, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato, o una especie con carga positiva, tal como sodio (Na+), potasio (K+), amonio (R_nNH_m+ en donde n=0--4 y m=0--4) y similares.

La expresión "grupo electroaceptor" (EWG) se refiere a un sustituyente que polariza un enlace, atrayendo la densidad de los electrones hacia sí mismo y alejándola de otros átomos ligados. Los ejemplos de EWG incluyen, entre otros, CF_3, CF_2CF_3, CN, halógeno, haloalquilo, NO_2, sulfona, sulfóxido, éster, sulfonamida, carboxamida, alcoxi, alcoxiéter, alquenilo, alquinilo, OH, C(O)alquilo, CO_2H, fenilo, heteroarilo, -O-fenilo y -O-heteroarilo. Los ejemplos preferidos de EWG incluyen, entre otros, CF_3, CF_2CF_3, CN, halógeno, SO_2(alquilo C_{1-4}), CONH(alquilo C_{1-4}), CON(alquilo $C_{1-4})_2$ y heteroarilo. Los ejemplos de EWG de mayor preferencia

incluyen, entre otros, CF_3 y CN.

Como se usa en la presente, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en el ámbito de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina, que es estable para un agente reductor de ésteres, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazinas, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclización. Los grupos protectores de amina que cumplen estos criterios incluyen los que se enumeran en Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis*, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya descripción se incorpora en la presente por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, entre otros, los siguientes: (1) tipos de acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluensulfonilo; (2) tipos de carbamatos aromáticos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) tipos de carbamatos alifáticos, tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) tipos de carbamatos de alquilo cíclicos, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) tipos de alquilo, tales como

trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoílo; y (8) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos de alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y tipos de trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se indica en la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los enlaces dobles del anillo, como se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir a N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de esta invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su

definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Por ello, por ejemplo, si se muestra que un grupo se sustituye con 0-3 R, tal grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta tres grupos R, y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R. Asimismo, se admiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, tal sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual el sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula determinada, tal sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo en ese sustituyente. Las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se admiten solo si las combinaciones dan como resultado en compuestos estables.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A fin de brindar ejemplos generales y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de hidrógeno pueden indicarse como ^{1}H (hidrógeno), ^{2}H (deuterio) y ^{3}H (tritio). También se indican, generalmente, como D para

deuterio y T para tritio. En la solicitud, CD_3 indica un grupo metilo en donde todos los átomos de hidrógeno son deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas de habilidad en la técnica o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado.

Como se usa en la presente, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos en donde el compuesto de origen es modificado mediante la preparación de sales ácidas o básicas de las mismas. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos, tales como ácido acético,

propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isotónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, las sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estoiquiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22.ª edición, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), cuya descripción se incorpora en la presente por referencia.

Además, los compuestos de la Fórmula I pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la Fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. En el estado de la

técnica, se conocen varias formas de profármacos. Para obtener ejemplos de tals derivados de profármacos, véanse:

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);

e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); y

f) Rautio, J (Editor). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, vol. 47, Wiley-VCH, 2011.

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que funcionan como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para obtener los compuestos de la Fórmula I por sí mismos. Preferentemente, tales profármacos se administran de manera oral, dado que la hidrólisis ocurre en muchos casos principalmente con la influencia de las enzimas digestivas.

La administración parenteral se puede usar cuando el éster *per se* sea activo, o en los casos en los que la hidrólisis se produzca en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la Fórmula I incluyen alquiloC_{1-6}, alquilbenciloC_{1-6}, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C_1-C_6-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metil) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables conocidos que se usan, por ejemplo, en los campos de la penicilina y cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica.

La preparación de profármacos es conocida en el estado de la técnica y se describe, por ejemplo, en King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (2.ª edición, reproducida, 2006); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3.ª edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

El término "solvato" significa una asociación

física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas solventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas solventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes con una distribución regular y/o desordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estoiquiométrica o no estoiquiométrica de las moléculas de solvente. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

Como se usa en la presente, el término "paciente" se refiere a organismos que deben tratarse mediante los métodos de la presente invención. Preferentemente, estos organismos incluyen, entre otros, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y se refieren, con máxima preferencia, a seres humanos.

Como se usa en la presente, la expresión "cantidad eficaz" significa que la cantidad de fármaco o agente farmacéutico, es decir, un compuesto de la invención, que provocará la respuesta biológica o médica que se desea

obtener de un tejido, sistema, animal o ser humano, por ejemplo, por parte de un investigador o médico clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, genera un mejor tratamiento, la curación, prevención o mejora de una enfermedad, un trastorno o un efecto secundario, o una disminución en la velocidad del avance de una enfermedad o trastorno. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosis, y no pretende limitarse a una formulación o vía de administración particulares. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Como se usa en la presente, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, alivio, reducción, modulación, mejora o eliminación, que da como resultado una mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares, o la mejora de un síntoma de estos.

Como se usa en la presente, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo y un portador, inerte o activo, que hace que la composición sea especialmente adecuada para usarses terapéuticos o de diagnóstico *in vivo* o *ex vivo*.

Los ejemplos de bases incluyen, entre otras,

hidróxidos de metales álcali (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amoníaco y compuestos de la Fórmula NW_4^+, en donde W es alquilo C_{1-4}, y similares.

Para usarse terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención se consideran farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden usarse, por ejemplo, para la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por los expertos en el ámbito de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el ámbito de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por las personas de habilidad en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Todas las referencias aquí citadas se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

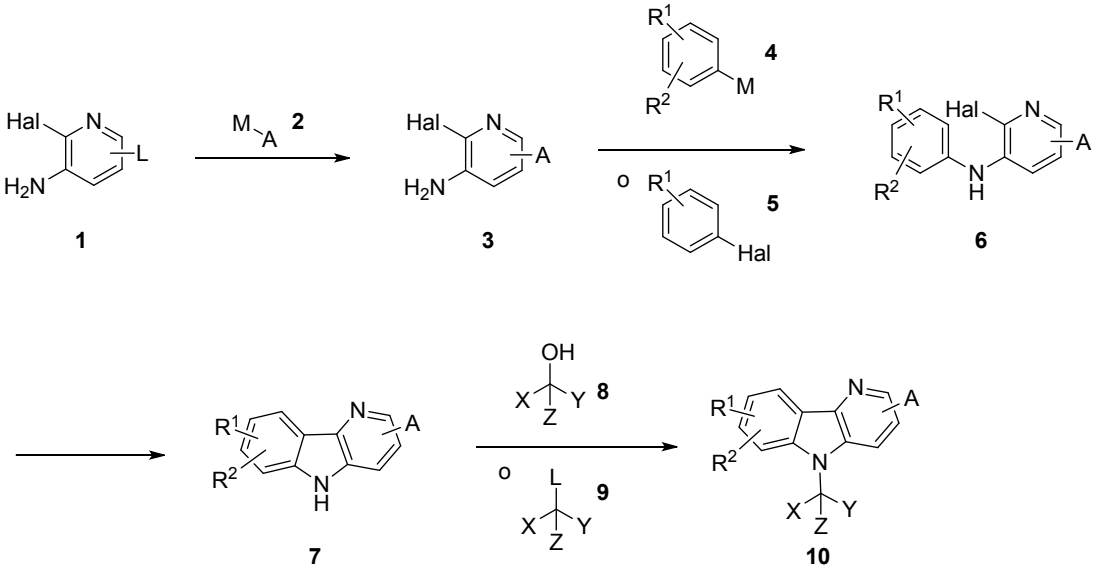
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar con las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para

las transformaciones que se llevan a cabo. Además, en la descripción de los métodos de síntesis indicados a continuación, se debe tener en cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del solvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación se eligen por ser condiciones estándares para esa reacción, que debe reconocer fácilmente una persona del oficio de nivel medio. La persona del oficio de nivel medio de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestos. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para los expertos en el estado de la técnica y, por ello, se deben usar métodos alternativos. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención. Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una reseña confiable que describe las diversas alternativas para el médico capacitado

es Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, 3.ª edición, Wiley and Sons, 1999).

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar por referencia a los métodos ilustrados en los siguientes Esquemas. Como se muestra allí, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la Fórmula (I). Se comprenderá que cualquier compuesto de la Fórmula (I) se puede producir por los esquemas mediante la selección adecuada de reactivos con sustituició adecuada. Una persona del oficio de nivel medio puede seleccionar con facilidad los solventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de inicio están disponibles en el comercio, o las personas de habilidad en la técnica pueden prepararlos con facilidad. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en la presente o en cualquier parte en la descripción.

Esquema de Reacción 1

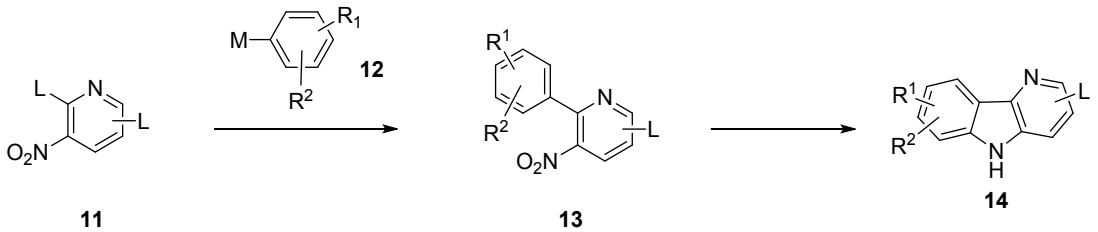


Las vías generales a los compuestos descritos en la invención se ilustran en los Esquemas 1-13, en donde los sustituyentes de R^1, R^2, X, Y, Z y A se definen previamente en el texto o un grupo funcional que se puede convertir en el sustituyente final deseado. El sustituyente de Hal es un haluro. L es un grupo saliente, tal como un haluro u OH, que se puede convertir fácilmente en un grupo saliente, tal como un triflato. Como se muestra en el Esquema de Reacción 1, un procedimiento general para la preparación de compuestos de la invención que se inicia con la aminopiridina sustituida **1**. El acoplamiento de **1** con el heterociclo aromático A (**2**, en donde M es un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado puede producir aminopiridinas funcionalizadas **3**. Por ejemplo, **3** puede surgir de una reacción de acoplamiento de Suzuki entre 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina y un ácido

borónico heteroaromático usando $Pd(dppf)Cl_2$ como catalizador. El posterior acoplamiento para obtener la anilina funcionalizada **6** se puede alcanzar usando una variedad de condiciones conocidas en la literatura. Por ejemplo, la aminopiridina **3** se puede someter a acoplamiento mediado por cobre con un areno adecuadamente sustituido **4** (en donde M es un ácido borónico, éster borónico o estannano) para obtener anilina **6**. De manera alternativa, 6 puede surgir de una reacción de N-arilación de Buchwald de 3 con un haluro aromático 5 (en donde Hal es un haluro). El cierre del anillo para generar carbolina **7** se puede alcanzar usando un catalizador de Pd en presencia de una base, tal como acetato de sodio. En la etapa final, el nitrógeno de carbolina se puede sustituir en condiciones de Mitsunobu usando trifenilfosfina y azodicarboxilato diisopropilo (DIAD) con un agente alquilante **8** (es donde X es OH). De manera alternativa, la carbolina funcionalizada **10** se puede generar de una reacción de desplazamiento entre la carbolina **7** y un agente alquilante **9**, en donde L es un grupo saliente, tal como un haluro, mesilato o triflato, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio. En los casos donde **10** es un racemato, la separación quiral puede proporcionar productos enantioméricamente puros. La derivatización adicional de R^1 puede proporcionar compuestos adicionales de la invención. Por ejemplo, cuando R^1 es un éster, la adición

de un reactivo Grignard o alquil litio puede generar alcoholes terciarios. En cambio, el mismo éster de R^1 se puede hidrolizar usando, por ejemplo, hidróxido de sodio para obtener un ácido carboxílico (R^1 = CO_2H) como el sustituyente final.

Esquema de Reacción 2



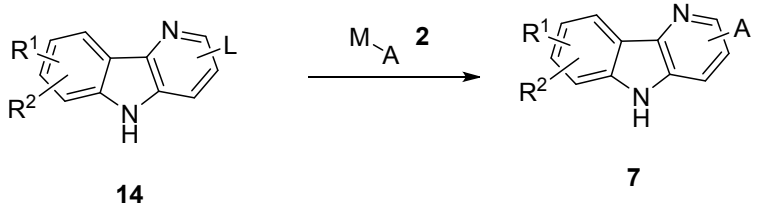
11 **13** **14**

Una síntesis alternativa de las carbolinas **7** y **10** comienza en nitropiridina **11** como se muestra en los Esquemas de Reacción 2 a 4. Una reacción de Suzuki entre, por ejemplo, 2,5-dibromo-3-nitropiridina y un areno adecuadamente sustituido (**12**, en donde M es un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico o éster borónico) puede producir la piridina funcionalizada **13**. La ciclización reductora mediada por un reactivo de fosfina, tal como 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), puede producir carbolina **14**. El acoplamiento de **14** con el heterociclo aromático A (**2**, en donde M es un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado entonces genera carbolina **7** como se muestra en el Esquema de Reacción 3.

De manera alternativa, el nitrógeno de carbolina

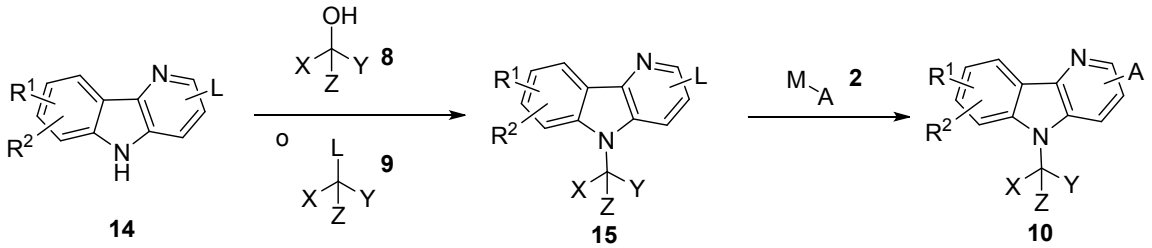
del Intermediario **14** se puede sustituir, en primer lugar, en condiciones de Mitsunobu con un agente alquilante **8** (en donde X es OH) o con un agente alquilante **9**, en donde L es un grupo saliente, tal como un haluro, mesilato o triflato, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio como se describió previamente en el Esquema de Reacción 1 para obtener el Intermediario **15**. Luego, el acomplamiento de **15** con el heterociclo aromático A (**2**, en donde M es un socio de acoplamiento adecuado, tal como ácido borónico, éster borónico o estannano) usando un catalizador adecuado entonces genera la carbolina final **10** como se muestra en el Esquema de Reacción 4.

Esquema de Reacción 3



14 **7**

Esquema de Reacción 4

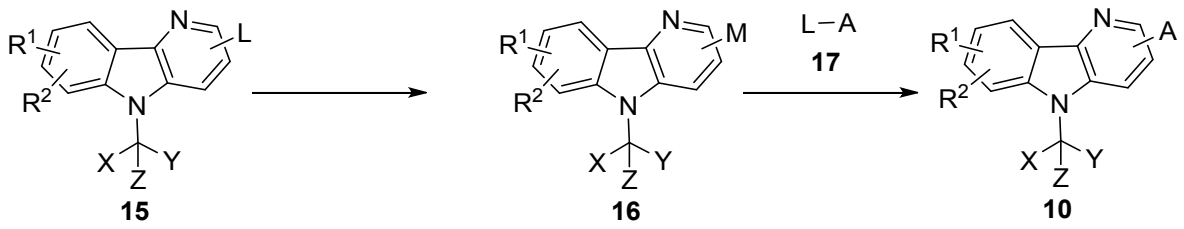


14 **15** **10**

Una síntesis alternativa de carbolinas **10** se puede lograr como se indica en el Esquema de Reacción 5. El grupo saliente, L, de **15** (preparado como en el Esquema de Reacción

4) se puede convertir en un socio de acoplamiento adecuado, M (preferentemente, un éster borónico o ácido borónico) mediante la acción de un catalizador de paladio, lo que produce **16**. El acoplamiento de **16** con el heterociclo aromático A (**17**, en donde L es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno o triflato) mediante el uso de un catalizador adecuado puede producir carbolinas **10**.

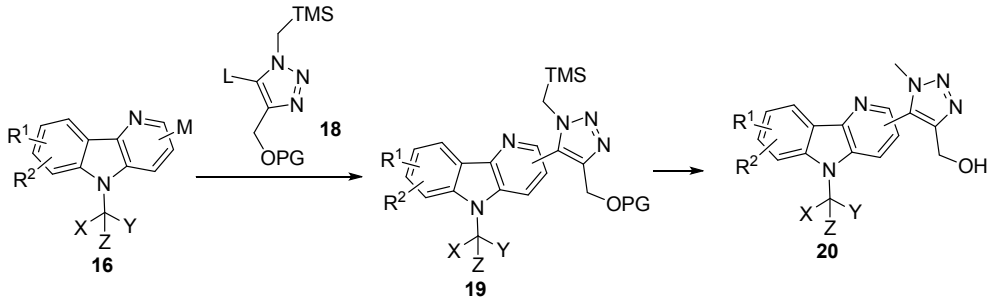
Esquema de Reacción 5



Los derivados de hidroximetil pirazol, tales como **20**, se pueden obtener de acuerdo con el Esquema de Reacción 6. El Intermediario **16** (en donde M es un socio de acoplamiento adecuado, tal como un ácido borónico o un éster borónico; preparado como en el Esquema de Reacción 5) se puede acoplar a un triazol adecuadamente protegido **18** mediante la acción de un catalizador adecuado. El triazol **18** se encuentra disponible en una etapa de una reacción de cicloadición mediado por cobre de (azidometil)trimetilsilano con un alcohol de propargilo protegido. Luego, el Intermediario **19** se puede desproteger usando una variedad de condiciones. Por ejemplo, cuando PG es *terc*-

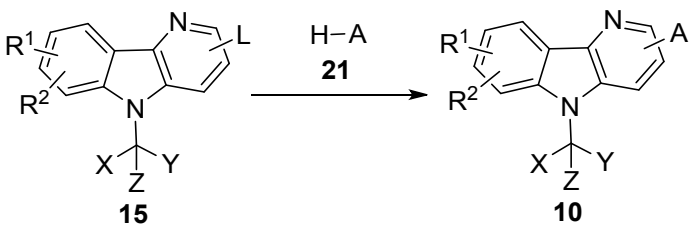
butildimetilsililo, el tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio puede producir el compuesto final **20**. La derivatización adicional del grupo hidroxilo (por ejemplo: alquilación, conversión a un grupo saliente y desplazamiento, oxidación a un aldehído o ácido carboxílico y la posterior elaboración) puede producir compuestos adicionales de la invención mediante la aplicación de métodos que son evidentes para una persona del oficio de nivel medio.

Esquema de Reacción 6



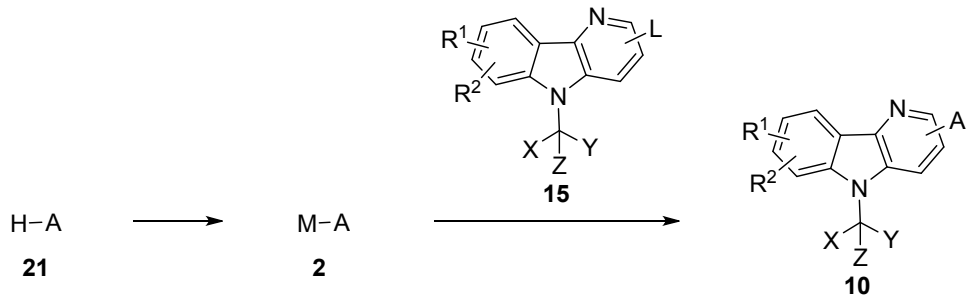
De manera alternativa, el Intermediario **15** (preparado como en el Esquema de Reacción 4) se puede acoplar directamente a un heterociclo aromático adecuado, **21**, a través de la activación de C-H mediada por paladio para obtener los compuestos **10**. Esto se ilustra en el Esquema de Reacción 7.

Esquema de Reacción 7



De manera alternativa, el heterociclo aromático **21** se puede desprotonar con una base fuerte, tal como n-BuLi, y se puede transmetalar en zinc, estaño o boro para obtener los compuestos **2**. Los compuestos **2** se pueden acoplar luego en un acoplamiento de Negishi, Stille o Suzuki para obtener el Intermediario **15** (preparado como en el Esquema de Reacción 4) mediante la acción de un catalizador de paladio adecuado para obtener los compuestos **10**. Esto se ilustra en el Esquema de Reacción 8.

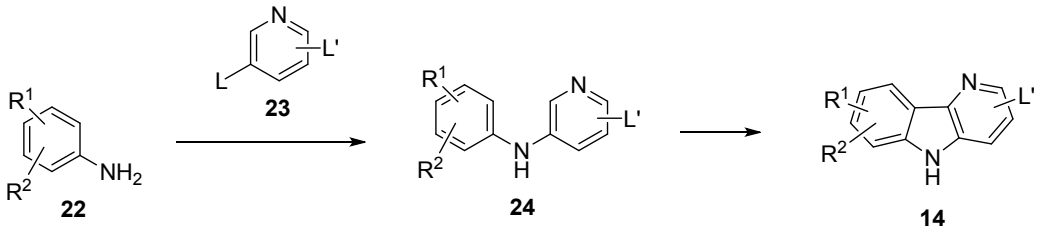
Esquema de Reacción 8



Se puede lograr una síntesis alternativa de carbolinas **14** como se indica en el Esquema de Reacción 9. La anilina **22** se puede acoplar a piridina **23**, en donde L y L' son dos grupos salientes, tales como haluro o triflato, usando una reacción de *N*-arilación Buchwald para obtener el Intermediario **24**. Por ejemplo, **24** podría surgir de una reacción de N-arilación Buchwald entre 3,5-dibromopiridina y una anilina adecuada. El cierre del anillo oxidativo, mediante el uso de un catalizador adecuado, tal como $Pd(OAc)_2$ en un medio ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético, puede

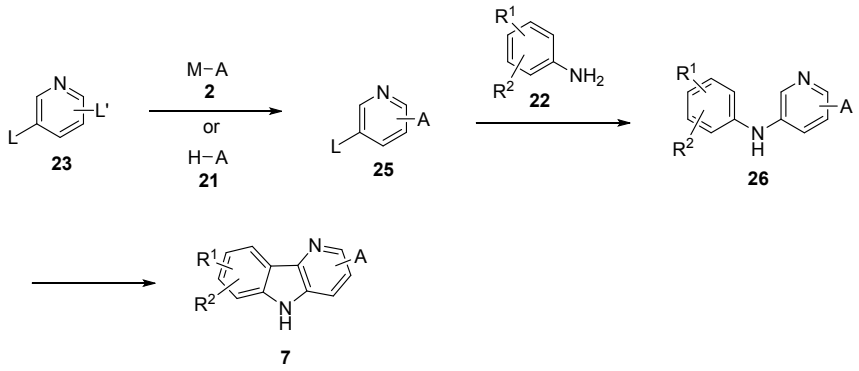
producir carbolinas **14**. Esto se ilustra en el Esquema de Reacción 9.

Esquema de Reacción 9



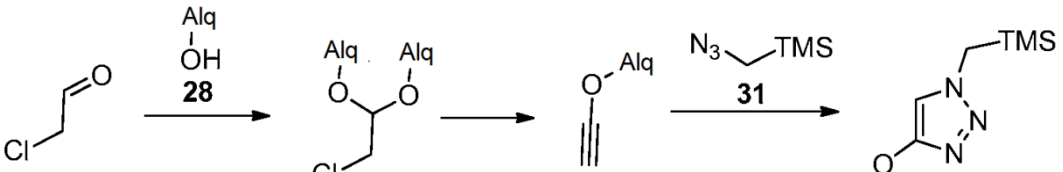
Las piridinas **23** (en donde L y L' son grupos salientes adecuados, tales como haluros o triflatos) también se pueden acoplar a heterociclos aromáticos **2** (en donde M es un socio de acoplamiento adecuado, tal como un éster borónico, ácido borónico o estannano) o **21** mediante métodos análogos a los ilustrados en los Esquemas de Reacción 1, 3, 4, 7 y 8. Las piridinas **25** se pueden acoplar a las anilinas **22**, usando una reacción de *N*-arilación Buchwald para obtener el Intermediario **26**. El cierre del anillo oxidativo, mediante el uso de un catalizador adecuado, tal como $Pd(OAc)_2$ en un medio ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético, puede producir carbolinas **7**. Esto se ilustra en el Esquema de Reacción 10.

Esquema de Reacción 10



Los triazoles sustituidos con alcoxi **32** se pueden preparar como se ilustra en el Esquema de Reacción 11. El aldehído **27** se puede convertir en acetal **29** mediante el tratamiento con alcohol **28** (en donde Alq es un alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con deuterio) en presencia de ácido o un agente de deshidratación, tal como $CaCl_2$. El acetal **29** se puede convertir en alquilenos sustituidos con alcoxi **30** mediante el tratamiento con una base fuerte, tal como dietilamida de litio o amida de sodio. Los compuestos **30** se pueden convertir en triazoles **32** a través de una reacción de cicloadición 3+2 con azida catalizada con cobre **31**. Los triazoles **32** se pueden acoplar directamente a carbolinas, como se ilustra en el Esquema de Reacción 7. En la mayoría de los casos, tals acoplamiento da como resultado una pérdida en el grupo trimetilsililo. En los casos en que el grupo trimetilsililo no está perdido, se puede eliminar mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio.

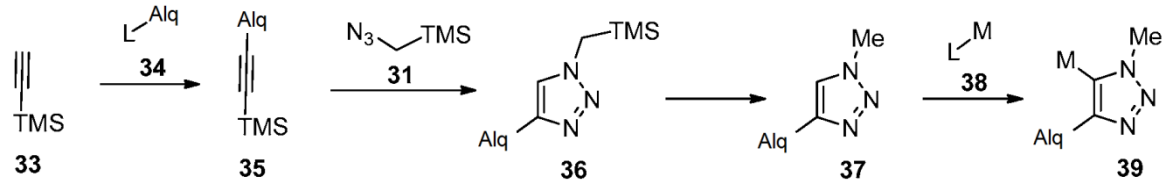
Esquema de Reacción 11



Los triazoles sustituidos con alquilo **39** se pueden preparar como se ilustra en el Esquema de Reacción 12. El acetileno **33** se puede alquilar con **34** (en donde Alq es un alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con deuterio, y en donde L es un grupo saliente adecuado, tal como yoduro, bromuro, cloruro o sulfonato) mediante la acción de una base fuerte, tal como n-BuLi. El alquileno **35** se puede convertir en triazoles **36** a través de una reacción de cicloadición 3+2 catalizada con cobre, con **31**. Los triazoles **36** se pueden acoplar directamente a carbolinas, como se ilustra en el Esquema de Reacción 7. De manera alternativa, el grupo trimetilsililo de **36** se puede eliminar directamente mediante la acción de fluoruro de tetrabutilamonio para obtener N-metil-triazol **37**. La desprotonación de **37** con una base fuerte, tal como n-BuLi, y la posterior reacción con un electrófilo adecuado **38** (en donde L es un grupo saliente, tal como haluro o alcóxido y M es un grupo adecuado para facilitar los acoplamientos mediados por metal, tales como tributilestaño o un éster borónico; por ejemplo, M-L = Bu_3SnCl o $B(OMe)_3$) pueden producir triazoles **39** que se pueden acoplar fácilmente como se ilustra en los Esquemas de

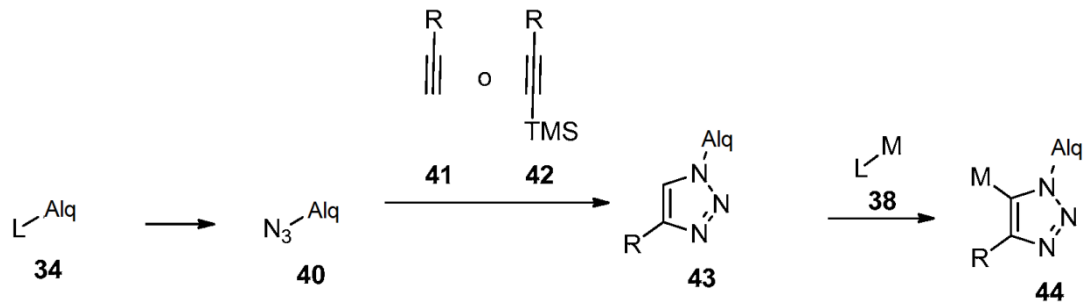
Reacción 1, 3, 4, 8 y 10.

Esquema de Reacción 12



Se pueden variar los sustituyentes del triazol, como se muestra en el Esquema de Reacción 13. El grupo saliente de **34** (en donde Alq es un alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con deuterio y en donde L es un grupo saliente adecuado, tal como yoduro, bromuro, cloruro o sulfonato) se puede desplazar mediante el tratamiento con azida de sodio para obtener **40**. Las alquinas **41** o **42** se pueden acoplar a azidas **40** para obtener triazoles **43** a través de una reacción de cicloadición 3+2 catalizada con cobre. Los triazoles **43** se pueden acoplar directamente a carbolinas, como se ilustra en el Esquema de Reacción 7. De manera alternativa, la desprotonación de **43** con una base fuerte, tal como n-BuLi, y la posterior reacción con un electrófilo adecuado **38** (en donde L es un grupo saliente, tal como haluro o alcóxido y M es un grupo adecuado para facilitar los acoplamientos mediados por metal, tales como tributilestaño o un éster borónico; por ejemplo, M-L = Bu_3SnCl o $B(OMe)_3$) puede producir triazoles **44** que se pueden acoplar fácilmente como se ilustra en los Esquemas de Reacción 1, 3, 4, 8 y 10.

Esquema de Reacción 13



EJEMPLOS

La invención también se define en los siguientes ejemplos. Cabe destacar que los ejemplos solo se proporcionan a modo ilustrativo. De la descripción anterior y los ejemplos, una persona del oficio de nivel medio puede determinar las características principales de la invención, y sin apartarse de su espíritu ni de su alcance, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no se limita a los ejemplos establecidos a continuación, sino que se define mediante las reivindicaciones adjuntas a esta.

ABREVIATURAS

MeCN	Acetonitrilo
AcOH	ácido acético
$AlMe_3$	trimetilaluminio
ac.	acuoso
Bn	bencilo
Boc	*terc*-butoxicarbonilo

Boc_2O	dicarbonato de di-terc-butilo
CBz	benciloxicarbonilo
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMA	dimetilacetamida
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et_2AlCl	cloruro de dietilaluminio
Et_3N	trietilamina
Et_2O	dietiléter
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
equiv.	equivalente(s)
g	gramo(s)
h	hora(s)
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión

iPrOH	alcohol isopropílico
KOtBu	*terc*-butóxido de potasio
LCMS	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masa
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
Me	Metilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimolar
MTBE	metil t-butil éter
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
n-buLi	n-butil litio
NH_4OAc	acetato de amonio
NMP	*N*-metilpirrolidinona
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)
RT o Rt	tiempo de retención
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluido supercrítico

t-Bu	butilo terciario
t-BuLi	t-butil litio
t-BuOH	alcohol butílico terciario
t-BuOMe	*terc*-butilmetiléter
TBTU	tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TCTU	tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
Tf_2O	anhídrido trifluorometilsulfónico
THF	tetrahidrofurano

Las siguientes condiciones de HPLC se pueden usar cuando se indique:

Método 1 de HPLC analítica: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo 0.05 % de TFA; gradiente: 2–98 % de B durante 1 min, luego una retención de 0.5 min a 98 % de B; flujo: 0.8 ml/min; detección: UV a 254 nm.

Método 2 de HPLC analítica: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de

amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, luego, un mantenimiento de 0.7 minutos a 100 % de B; flujo: 1.11 ml/min; detección: UV a 254 nm.

Método 1 de LC/MS: Columna: Phenomenex-Luna 2.0 X 30 mm, partículas de 3 um; fase móvil A: 10/90 de metanol:agua, 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90/10 de metanol:agua, 0.1 % de TFA; temperatura 40 °C; gradiente 0 % –100 % de B durante 2 min; flujo 1 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método 2 de LC/MS: Columna: Waters Acquity SDS; fase móvil A: 100 % de agua, 0.1 % de TFA; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo, 0.1 % de TFA; temperatura 50 °C; gradiente 2 % –98 % de B durante 2.2 min; flujo 0.8 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método 3 de LC/MS: Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 % de B – 0-100% de B durante 3 min, luego, un mantenimiento de 0.5 minutos a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método 4 de LC/MS: Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de

metanol:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0 %–100 % de B durante 3 min, luego una retención de 0.5 min a 100 % de B; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método 1 de HPLC preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 30-70% de B durante 20 min, luego, un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min.

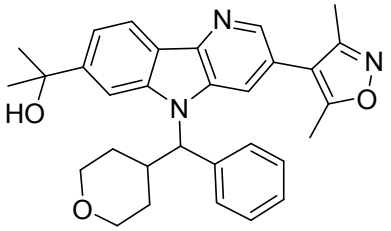
Método 2 de HPLC preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 35-75% de B durante 20 min, luego, un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min.

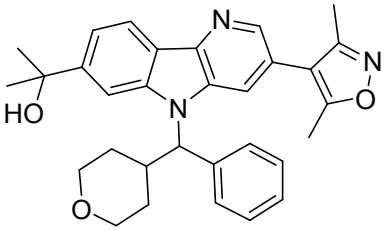
Método 3 de HPLC preparativa: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.1 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 15-55% de B durante 20 min, luego, un mantenimiento de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min.

Ejemplos 1 y 2

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-

pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





Enantiómero A, Ejemplo 1 **Enantiómero B, Ejemplo 2**

Etapa 1: 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina

A un matraz de fondo redondo de 500 ml que contiene 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (Matrix, 4.0 g, 19.3 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (AOBChem, 3.26 g, 23.1 mmol) en THF (150 ml) se agregó fosfato de tripotasio (2M acuoso., 28.9 ml, 57.8 mmol) para obtener una suspensión amarilla. Luego se agregó $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (1.58 g, 1.93 mmol) y se hizo burbujear N_2 en la mezcla durante 4 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 1 h, se concentró y luego se diluyó con solución de LiCl al 10 % y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se concentró y se filtró a través de Celite®. El licor madre se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 220 g, gradiente de 0 % a 50 % EtOAc/CH_2Cl_2). La trituración con Et_2O frío proporcionó el compuesto del título (3.14 g, 73 %) como un sólido naranja pálido. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.20 (br. s., 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); LCMS (M+H) = 224.1. RT de HPLC =

1.39 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 2: 3-((2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contiene 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina (2.0 g, 8.9 mmol), ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (Aldrich, 3.22 g, 17.9 mmol), $Cu(OAc)_2$ (2.43 g, 13.4 mmol) y tamices moleculares en polvo 4Å (7.0 g) se agregaron $CHCl_3$ (50 ml) y piridina (1.45 ml, 17.9 ml). La atmósfera se intercambió con O_2, y la reacción se agitó en un balón de O_2 durante 6 h. Se agregaron ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (3.22 g, 17.9 mmol), piridina (1.45 ml, 17.9 mmol) y tamices moleculares 4Å (1.7 g) adicionales. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (3.22 g, 17.9 mmol), piridina (1.45 ml, 17.9 mmol) y $Cu(OAc)_2$ (400 mg) adicionales a la reacción. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 7 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y se enjuagó con $CHCl_3$. El filtrado se diluyó con agua, y se agregó hidróxido de amonio (18.6 ml, 143 mmol). La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 % de LiCl. La capa orgánica se concentró y

se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (columna de 220 g, gradiente de 0 % a 50 % EtOAc/CH_2Cl_2). Las fracciones se concentraron al vacío hasta que se formó un precipitado blanco, que se recolectó mediante filtración y se enjuagó con EtOAc para obtener el compuesto del título (1.33 g, 57 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J*=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J*=8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); LCMS (M+H) = 358.2; RT de HPLC = 2.70 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 3: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A un vial de 40 ml que contiene 3-((2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo (515 mg, 1.44 mmol) y acetato de sodio trihidrato (480 mg, 3.52 mmol) en DMA (5.0 ml) se agregó cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (81 mg, 0.12 mmol). Se hizo burbujear N_2 mediante la mezcla de reacción durante 1 min. El vial se tapó y se calentó a 180 °C durante 15-30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40

g, gradiente de 0 % a 100 % EtOAc/CH_2Cl_2). El aceite naranja resultante se disolvió en EtOAc (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado amarillo resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con EtOAc. El licor madre se concentró y se volvió a purificar mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 50 % EtOAc/CH_2Cl_2). Luego de la trituración con EtOAc frío, los sólidos se combinaron para obtener el compuesto del título (301 mg, 65 %). RT de HPLC = 2.01 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 4: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A un vial de 5 ml que contiene 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (87 mg, 0.27 mmol) y fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (104 mg, 0.54 mmol) [Orjales, A. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5512-5532] en THF (2.0 ml) se agregaron Ph_3P (141 mg, 0.54 mmol) y DIAD (0.11 ml, 0.54 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO

(columna de 40 g, gradiente de 0 % a 50 % EtOAc/CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (139 mg) como una mezcla impura, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (M+H) = 496.2; RT de HPLC = 3.06 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 5: 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Un matraz de fondo redondo de 250 ml que contiene 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (1.58 g, 3.19 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se enfrió en un baño de hielo/MeOH. Se agregó lentamente MeMgBr (3M en Et_2O, 17.0 ml, 51.0 mmol) durante 2 min. La suspensión resultante se agitó durante 2.5 h y luego se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl saturado. Se agregó hielo a la mezcla de reacción y luego solución de LiCl al 10 %. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral (columna: OD-H quiral 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 85 ml/min). El pico

que se eluyó más rápido se concentró a un volumen pequeño. Se agregó agua para formar un precipitado blanco que se recolectó mediante filtración, se enjuagó con agua, para obtener un sólido blanco que se asignó como Enantiómero A (0.59 g, 36 %). El pico que se eluyó más lento se trató de manera idéntica y se asignó como Enantiómero B (0.51 g, 31 %). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 5.56 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.55 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.35 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.10 (q, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 496.4; RT de HPLC = 2.46 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 5.36 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.31

(m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 5.56 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J*=11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*=11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.55 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.35 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=12.4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 496.4; RT de HPLC = 2.46 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 14.95 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min).

Ejemplos 3-24

Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1:

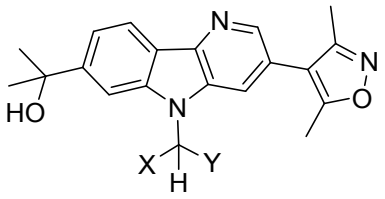
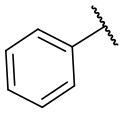
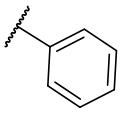
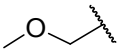
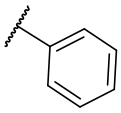
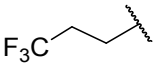
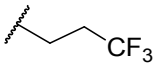
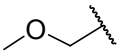
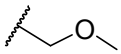
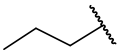
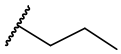
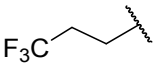
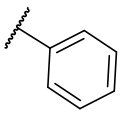
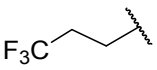
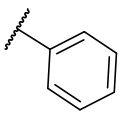
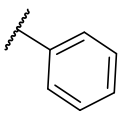
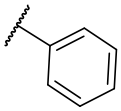
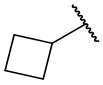
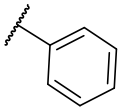
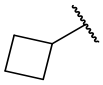
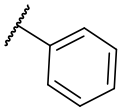
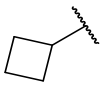
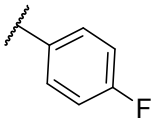
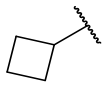
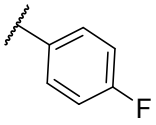
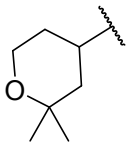
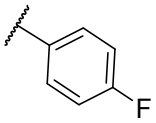
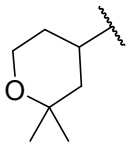
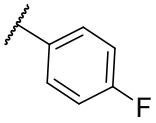
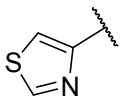
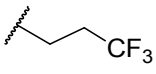
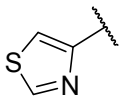
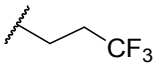


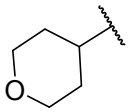
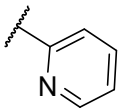
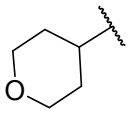
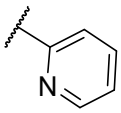
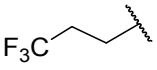
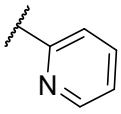
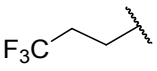
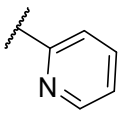
Tabla 1

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
3			2.92	488.1	N/A	A
4			1.79	392.2	N/A	B
5 (racemato)			2.42	456.4	N/A	A
6			1.98	527.2	N/A	B
7			1.51	423.2	N/A	B
8			2.66	420.4	N/A	A
9 Enantiómero A			3.25	508.4	-43.39 (*c* = 0.10, $CHCl_3$)	C
10 Enantiómero B			9.44	508.4	N/A	C
11 Enantiómero			9.40	452.4	N/A	D

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
A						
12 Enantiómero B			14.11	452.4	+32.61 (*c* = 0.07, $CHCl_3$)	D
13 Enantiómero A			6.50	466.5	-73.83 (*c* = 0.06, $CHCl_3$)	D
14 Enantiómero B			10.66	466.5	+75.20 (*c* = 0.09, $CHCl_3$)	D
15 Enantiómero A			13.60	484.4	-70.71 (*c* = 0.54, MeOH)	E

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
16 Enantiómero B			16.61	484.4	+52.84 (*c* = 0.60, MeOH)	E
17 Enantiómero A			14.82	542.5	-118.89 (*c* = 0.11, MeOH)	E
18 Enantiómero B			9.14	542.5	N/A	E
19 Enantiómero A			5.06	515.3	-52.83 (*c* = 0.41, MeOH)	C
20 Enantiómero B			6.82	515.3	+50.15 (*c* = 0.43, MeOH)	C

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
21 Enantiómero A			9.20	497.5	-133.04 (*c* = 0.08, MeOH)	C
22 Enantiómero B			11.94	497.5	+133.47 (*c* = 0.08, MeOH)	C
23 Enantiómero A			4.38	509.4	-79.87 (*c* = 0.30, MeOH)	C
24 Enantiómero B			5.31	509.4	+79.60 (*c* = 0.33, MeOH)	C

Condiciones de HPLC para la Tabla 1:

Método A:

Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente:

0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método B:

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego, un mantenimiento de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1.11 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método C:

Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min; detección UV a 220 nm.

Método D:

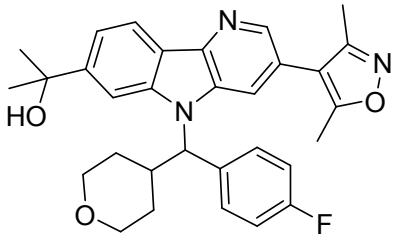
Columna: Chiralpak IB, 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min; detección UV a 220 nm.

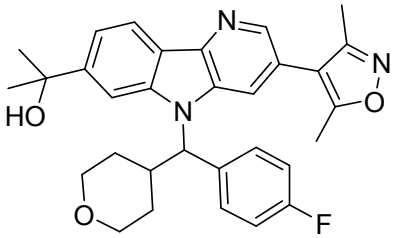
Método E:

Columna: Phenomenex Lux Cellulose 2, 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min; detección UV a 220 nm.

Ejemplos 25 y 26

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





Enantiómero A, Ejemplo 25 **Enantiómero B, Ejemplo 26**

Etapa 1: (4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol

A un vial de 40 ml que contiene magnesio (0.39 g, 16.1 mmol) en THF (15 ml) se agregó lentamente 4-bromotetrahidro-2*H*-pirano (PharmaBlock, 1.8 ml, 16.1 mmol) que se enfrió en un baño de agua, según fuera necesario. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y luego se enfrió en un baño de agua. Se agregó lentamente 4-fluorobenzaldehído (Aldrich, 1.2 ml, 10.7 mmol). La mezcla de reacción naranja resultante se retiró del baño de agua y se inactivó con NH_4Cl saturado después de 10 min. Se agregó solución de LiCl al 10%, y la mezcla se extrajo con Et_2O (2x). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 80 g, gradiente de 0 % a 50 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (1.12 g, 33 %) como un aceite incoloro. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 4.37 (dd, *J*=7.7, 2.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.37 (td, *J*=11.9, 2.2 Hz, 1H), 3.29 (td, *J*=11.8, 2.3 Hz, 1H), 1.94 -

1.87 (m, 2H), 1.81 (tdt, *J*=11.6, 7.7, 3.8 Hz, 1H), 1.45 (qd, *J*=12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.16 (ddq, *J*=13.2, 3.9, 2.0 Hz, 1H); LCMS (M+H−H_2O) = 193.1; RT de HPLC = 1.65 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

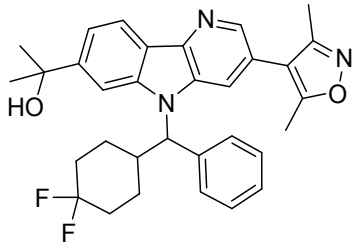
Etapa 2: 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

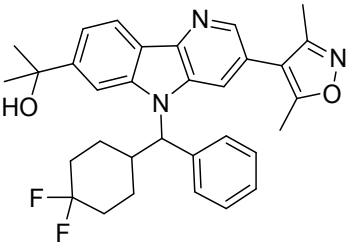
Mediante los procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 4 y 5 del Ejemplo 1, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0.31 mmol) y (4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (131 mg, 0.62 mmol) se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral, para obtener el Enantiómero A (18 mg, 11 %) y el Enantiómero B (22 mg, 12 %). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 5.53 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*=11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.54 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.34 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.73 (s, 6H), 1.66 - 1.59 (m,

1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.13 (d, *J*=13.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 514.4; RT de HPLC = 2.55 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 6.56 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 5.53 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*=11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.54 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.34 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.73 (s, 6H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.13 (d, *J*=13.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 514.4; RT de HPLC = 2.55 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 8.58 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = +89.91, (*c* = 0.14, $CHCl_3$).

Ejemplos 27 y 28

2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





Enantiómero A, Ejemplo 27 **Enantiómero B, Ejemplo 28**

Etapa 1: (4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanona

A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contiene 4,4-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilciclohexancarboxamida (500 mg, 2.41 mmol) [Lehmann-Lintz, T. et al. *PCT Int. Appl.*, **2011**, WO2011104334] en THF (10 ml) a -78 °C se agregó lentamente fenilitio (1.8M en dibutiléter, 4.69 ml, 8.45 mmol). Luego de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo y HCl 1M (10.8 ml, 10.8 mmol) mientras se agitaba. La mezcla se diluyó con NaCl saturado y se extrajo con Et_2O. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (532 mg, 98 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 3.46 - 3.27 (m, 1H), 2.36 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 1.73 (m, 6H); RT de HPLC = 2.39 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 2: (4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanol

A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene

(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanona (532 mg, 2.37 mmol) en MeOH (15 ml) en un baño de agua helada se agregó $NaBH_4$ (135 mg, 3.56 mmol) en pequeñas porciones durante 20 segundos. Después de agitar en el baño de agua helada durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se concentró. El residuo se acidificó a pH 6 con ácido cítrico 1N y se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título crudo (562 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RT de HPLC = 2.35 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 3: 2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

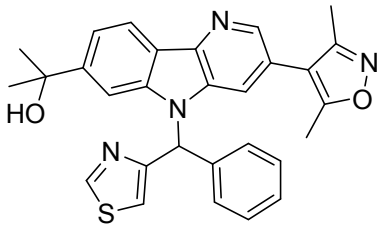
Mediante los procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 4 y 5 del Ejemplo 1, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0.25 mmol) y (4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanol (141 mg, 0.62 mmol) se convirtieron en 2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC

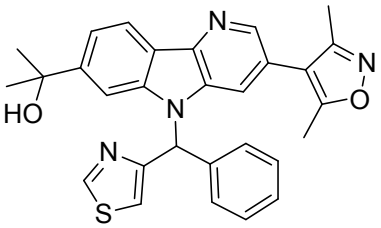
preparativa quiral para obtener el Enantiómero A (23 mg, 30 %) y el Enantiómero B (23 mg, 30 %). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 5.56 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 5H), 2.05 - 1.83 (m, 3H), 1.77 - 1.72 (m, 6H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H); LCMS (M+H) = 530.4; RT de HPLC = 2.81 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 3.54 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = −101.98, (*c* = 0.07, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 5.56 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 5H), 2.05 - 1.83 (m, 3H), 1.77 - 1.72 (m, 6H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H); LCMS (M+H) = 530.4; RT de HPLC = 2.81 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 7.58 min

(Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = +104.36, (*c* = 0.10, $CHCl_3$).

Ejemplos 29 y 30

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[fenil(1.3-tiazol-4-il)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





Enantiómero A, Ejemplo 29 **Enantiómero B, Ejemplo 30**

Etapa 1: Fenil(tiazol-4-il)metanol

Una solución de tiazol-4-carbaldehído (0.32 g, 2.83 mmol) en THF (18.9 ml) se enfrió a 0 °C. Se agregó bromuro de fenilmagnesio (3M en Et_2O, 2.83 ml, 8.49 mmol). Después de 1.5 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y luego se diluyó con agua. La reacción se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 100 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (0.45 g, 82 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.13 (dd, *J*=2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=4.3 Hz, 1H); LCMS (M+H−H_2O) = 174.1.

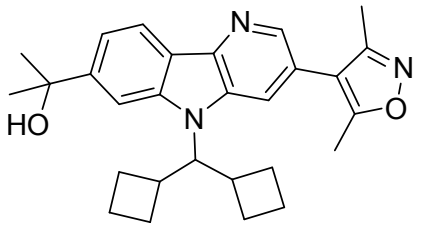
Etapa 2: 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[fenil(1.3-tiazol-4-il)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Mediante los procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 4 y 5 del Ejemplo 1, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0.25 mmol) y fenil(tiazol-4-il)metanol (95 mg, 0.50 mmol) se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[fenil(1.3-tiazol-4-il)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener el Enantiómero A (10 mg, 8 %) y el Enantiómero B (10 mg, 8 %). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); LCMS (M+H) = 495.4; RT de HPLC = 7.24 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm); RT de SFC = 8.45 min (Columna: ChiralPak AD-H 250 x 4.6 mm, 5 m; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = +42.45, (*c* = 0.06, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=8.4 Hz,

1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); LCMS (M+H) = 495.4; RT de HPLC = 7.24 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm); RT de SFC = 11.91 min (Columna: ChiralPak AD-H 250 x 4.6 mm, 5 m; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = -35.86, (*c* = 0.06, $CHCl_3$).

Ejemplo 31

2-[5-(diciclobutilmetil)-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: Diciclobutilmetanol

A una suspensión de magnesio (0.58 g, 23.8 mmol) en THF (32 ml) se agregaron 4 gotas de 1,2-dibromoetano. La suspensión se calentó a 50 °C, luego se agregó por goteo bromociclobutano (3.21 g, 23.8 mmol). La reacción se enfrió en un baño de hielo, luego se agregó ciclobutancarbaldehído (1.0 g, 11.9 mmol) en THF (7.9 ml). Después de 1 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado, luego se extrajo con

EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 50% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (1.04 g, 62 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.40 (td, *J*=6.9, 4.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 1.98 - 1.68 (m, 12H), 1.30 - 1.27 (m, 1H).

Etapa 2: 5-(diciclobutilmetil)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A una suspensión de 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0.31 mmol) y diciclobutilmetanol (87 mg, 0.62 mmol) en tolueno (3.1 ml) se agregó 2-(trimetilfosforaniliden)acetonitrilo (0.5M en THF, 1.2 ml, 0.62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. Se agregaron diciclobutilmetanol (87 mg, 0.62 mmol) y 2-(trimetilfosforaniliden)acetonitrilo (0.5M en THF, 1.2 ml, 0.62 mmol) adicionales, y la agitación continuó durante la noche. La mezcla reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 24 g, gradiente de 0% a 50% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (57 mg, 41 %). LCMS (M+H) = 444.5.

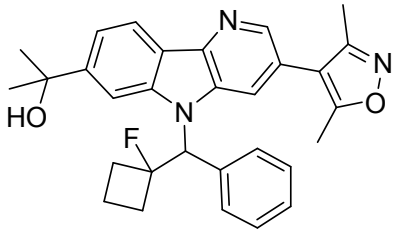
Etapa 3: 2-[5-(diciclobutilmetil)-3-(dimetil-1,2-

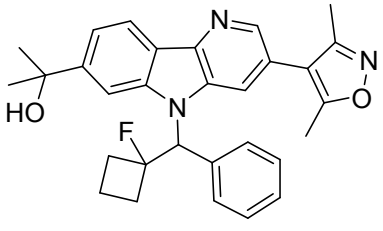
oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, 5-(diciclobutilmetil)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0.25 mmol) se convirtió en el compuesto del título (19 mg, 30 %) como una mezcla de atropisómeros inseparable después de la purificación mediante HPLC preparativa (columna: Phen Luna C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.1 % de TFA; gradiente: 10-100 % de B durante 14 minutos, luego una retención de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 40 ml/min). LCMS (M+H) = 444.5; RT de HPLC = 6.96 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm).

Ejemplos 32 y 33

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(1-fluorociclobutil)(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





Ejemplo 32, Enantiómero A **Ejemplo 33, Enantiómero B**

Etapa 1: (1-fluorociclobutil)(fenil)metanona

Una suspensión de Accufluor™ NFTh (Aldrich, 50 % en alúmina, 6.03 g, 9.36 mmol) y ciclobutil(fenil)metanona (0.75 g, 4.68 mmol) [Bauser, M. et al. *PCT Int. Appl.*, **2005**, WO2005039569] en MeOH (46.8 ml) se dividió en dos viales de presión de 40 ml y se agitó durante la noche a 70 °C. Se agregó Accufluor™ NFTh (2.0 g) adicional, y el calentamiento continuó durante la noche. La reacción se enfrió, luego se decantó y se concentró. Se agregó CH_2Cl_2, y el material insoluble se filtró. La capa orgánica se lavó de manera secuencial con agua y NaCl saturado, luego se secó con Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto del título crudo (600 mg, 72 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 - 8.05 (2H, m), 7.52 - 7.63 (1H, m), 7.41 - 7.50 (2H, m), 2.71 - 2.91 (2H, m), 2.42 - 2.64 (2H, m), 2.00 (1H, dd, *J*=11.1, 3.7 Hz), 1.74 (1H, dtd, *J*=11.2, 8.9, 8.9, 2.3 Hz)

Etapa 2: (1-fluorociclobutil)(fenil)metanol

Una solución de (1-fluorociclobutil)(fenil)metanona (0.780 g, 4.38 mmol) en MeOH (14.59 ml) se enfrió a 0 °C y se agregó $NaBH_4$ en porciones (0.248 g, 6.57 mmol). Después de 1 hora, se agregó una pequeña cantidad de agua, luego la reacción se concentró. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2, luego se agregó cuidadosamente una solución saturada de

NH4Cl. Las capas se separaron, y luego la capa acuosa se volvió a extraer con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO (columna de 40g; Hex/EtOAc; 0 a 30 % gradiente) para obtener (1-fluorociclobutil)(fenil)metanol (0.651 g, 3.61 mmol, 83 % de rendimiento).

RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 4.77 (dd, J=18.5, 4.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.13 (m, 5H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 1H). 19F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ -142.70 (s, 1F)

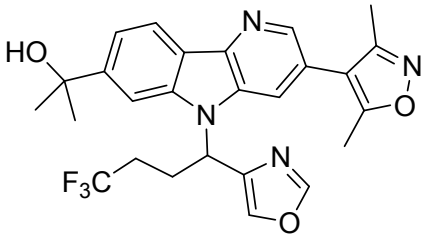
Etapa 3: 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(1-fluorociclobutil)(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

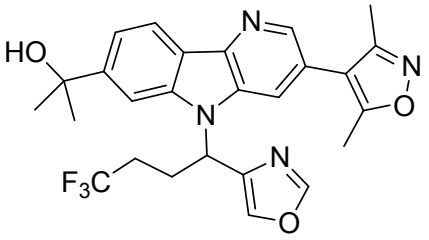
Mediante los procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 4 y 5 del Ejemplo 1, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (75 mg, 0.23 mmol) y (1-fluorociclobutil)(fenil)metanol (84 mg, 0.47 mmol) se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(1-fluorociclobutil)(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener el Enantiómero A (29 mg, 18 %) y el Enantiómero B (30 mg, 19 %). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 - 8.35 (m, 2H), 7.89 (br s, 1H), 7.47

(dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 6H), 6.27 - 6.10 (m, 1H), 2.92 - 2.65 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.74 (s, 6H); LCMS (M+H) = 484.5; RT de HPLC = 8.20 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm). RT de SFC = 6.57 (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = −10.66 (c = 0.08, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 - 8.35 (m, 2H), 7.89 (br s, 1H), 7.47 (dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 6H), 6.27 - 6.10 (m, 1H), 2.92 - 2.65 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.74 (s, 6H); LCMS (M+H) = 484.5; RT de HPLC = 8.20 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm). RT de SFC = 13.73 (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = +15.73 (c = 0.08, $CHCl_3$).

Ejemplos 34 y 35

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(1,3-oxazol-4-il)butil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





Enantiómero A, Ejemplo 34 **Enantiómero B, Ejemplo 35**

Etapa 1: *N*-metoxi-*N*-metiloxazol-4-carboxamida

Una suspensión de ácido oxazol-4-carboxílico (0.50 g, 4.42 mmol) y HOBT (0.74 g, 4.86 mmol) se agitó durante 10 min, y luego se agregaron *N*,*O*-dimetilhidroxilamina, HCl (0.47 g, 4.86 mmol) y DIEA (0.85 ml, 4.86 mmol). Después de 10 min, se agregó EDC (0.93 g, 4.86 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche y luego se diluyó con HCl 1M. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ y NaCl saturados, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el compuesto del título (0.22 g, 33 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).

Etapa 2: 4,4,4-trifluoro-1-(oxazol-4-il)butan-1-ona

A una suspensión de magnesio (0.070 g, 2.88 mmol) en THF (15 ml) se agregaron 2 gotas de 1,2-dibromoetano, y luego una solución de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (0.51 g, 2.88 mmol) en THF (5.0 ml). La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C, y luego se agregó una suspensión de *N*-

metoxi-*N*-metiloxazol-4-carboxamida (0.22 g, 1.44 mmol) en THF (5.0 ml). Después de 1.5 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y luego se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lavó con NaCl saturado, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al compuesto del título (0.25 g, 89 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.57 (dt, *J*=10.8, 7.7 Hz, 2H).

Etapa 3: 4,4,4-trifluoro-1-(oxazol-4-il)butan-1-ol

Una solución de 4,4,4-trifluoro-1-(oxazol-4-il)butan-1-ona (0.25 g, 1.28 mmol) en MeOH (4.3 ml) se enfrió a 0 °C y se agregó $NaBH_4$ (0.073 g, 1.92 mmol). Después de 1.5 h, se agregó una pequeña cantidad de agua y se concentró la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y luego se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 24 g, gradiente de 0 % a 100 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (0.16 g, 63 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.62 (t, *J*=0.9 Hz, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 2.40 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 2H).

Etapa 4: 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[4,4,4-

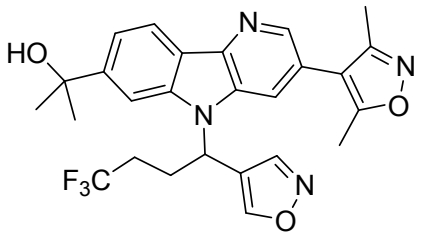
trifluoro-1-(1,3-oxazol-4-il)butil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Mediante los procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 4 y 5 del Ejemplo 1, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0.31 mmol) y 4,4,4-trifluoro-1-(oxazol-4-il)butan-1-ol, (91 mg, 0.47 mmol) se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(1,3-oxazol-4-il)butil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener el Enantiómero A (26 mg, 17 %) y el Enantiómero B (27 mg, 17 %). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J*=10.2, 5.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.73 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (dt, *J*=14.9, 5.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.64 (s, 6H); LCMS (M+H) = 499.5; RT de HPLC = 7.19 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm). RT de SFC = 4.21 min (Columna: Phenomenex LUX Cellulose 2 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = +16.38 (c = 0.17, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d,

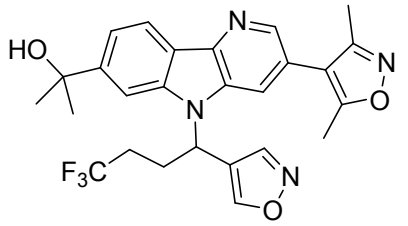
J=1.7 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J*=10.2, 5.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.73 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (dt, *J*=14.9, 5.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.64 (s, 6H); LCMS (M+H) = 499.5; RT de HPLC = 7.19 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm). RT de SFC = 5.10 min (Columna: Phenomenex LUX Cellulose 2 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = -9.16 (c = 0.08, $CHCl_3$).

Ejemplo 36 y Ejemplo 37

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(1,2-oxazol-4-il)butil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Enantiómero A, Ejemplo 36



Enantiómero B, Ejemplo 37

Etapa 1: 4,4,4-trifluoro-1-(isoxazol-4-il)butan-1-ol,

Una mezcla de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (1.37 g, 7.73 mmol), magnesio (0.19 g, 7.73 mmol) y dibromoetano

(2-3 gotas) en THF (13 ml) se calentó a 50 °C durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo, y se agregó lentamente isoxazol-4-carbaldehído (0.50 g, 5.15 mmol) en THF (5.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se inactivó con NH_4Cl saturado (3 ml) y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se separó, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 40 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (710 mg, 71 %) como un sólido incoloro. RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.77 (dd, *J*=8.1, 4.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 2H).

Etapa 2: 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(1,2-oxazol-4-il)butil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

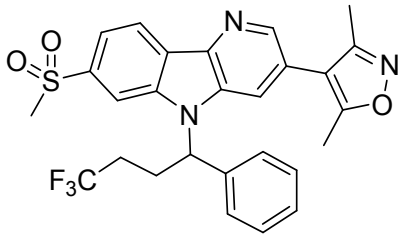
Mediante los procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 4 y 5 del Ejemplo 1, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (75 mg, 0.23 mmol) y 4,4,4-trifluoro-1-(isoxazol-4-il)butan-1-ol, (68 mg, 0.35 mmol) se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(1,2-oxazol-4-il)butil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener el Enantiómero A (6 mg, 5 %) y el Enantiómero B (5 mg, 4 %).

Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=14.5 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J*=8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J*=11.1, 4.5 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.64 (s, 6H); LCMS (M+H) = 499.4; RT de HPLC = 9.35 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm). RT de SFC = 8.36 min (Columna: Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=14.5 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J*=11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.64 (s, 6H); LCMS (M+H) = 499.3; RT de HPLC = 9.28 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05 % de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm); RT de SFC = 12.41 min (Columna: Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm, 5µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH;

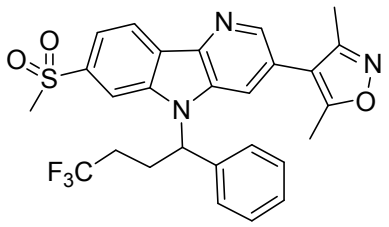
flujo: 2 ml/min).

Ejemplos 38 y 39

4-[7-metansulfonil-5-(4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il]-3,5-dimetil-1,2-oxazol



Enantiómero A, Ejemplo 38



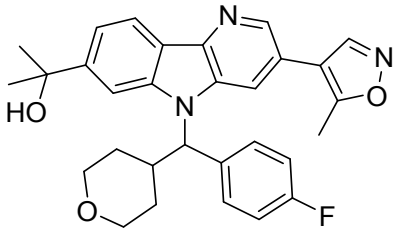
Enantiómero B, Ejemplo 39

Se preparó 4-[7-metansulfonil-5-(4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il]-3,5-dimetil-1,2-oxazol racémico de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, que sustituye el ácido (3-(metilsulfonil)fenil)borónico (CombiBlocks) con el ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico en la Etapa 2. La separación mediante SFC preparativa quiral produjo los Enantiómeros A y B. Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.28 (d, *J*=1.7 Hz, 2H), 6.06 (dd, *J*=10.9, 5.1 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.81 (ddt, *J*=19.7, 10.6, 5.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 1H); LCMS (M+H) = 528.3; RT de HPLC = 2.87 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA;

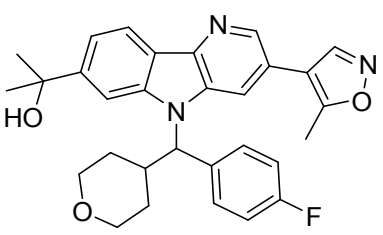
temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 10.03 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = -56.9 (c = 0.12, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.28 (d, *J*=1.7 Hz, 2H), 6.06 (dd, *J*=10.9, 5.1 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.81 (ddt, *J*=19.7, 10.6, 5.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 1H); LCMS (M+H) = 528.3; RT de HPLC = 2.87 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 19.50 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = +62.7 (c = 0.14, $CHCl_3$).

Ejemplos 40 y 41

2-{5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Enantiómero A, Ejemplo 40



Enantiómero B, Ejemplo 41

Etapa 1: 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo

A una mezcla de 2,5-dibromo-3-nitropiridina (2.00 g, 7.09 mmol), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (1.28 g, 7.09 mmol) $Pd(dppf)Cl_2$ (0.36 g, 0.50 mmol) en THF (30 ml) se agregó fosfato de tripotasio (3M en agua) (7.09 ml, 21.3 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 (3x) y luego se agitó a 80 °C durante 3 h. La capa acuosa se separó. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró a través de un tapón pequeño de Celite®, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 120 g, gradiente de 0 % a 50 % EtOAc/CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (1.64 g, 69 %) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 2H), 7.78 - 7.63 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).

Etapa 2: 3-bromo-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo (1.64 g, 4.86 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (2.42 g, 6.08 mmol) en 1,2-diclorobenceno (30 ml) se purgó con N_2 (3x) y luego se calentó a reflujo. Después de 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en $CHCl_3$, se sometió a ultrasonido y luego se filtró. El

sólido se lavó con $CHCl_3$ y se secó para obtener el compuesto del título (0.84 g, 57 %) como un sólido beige. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=5.1, 3.1 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); LCMS (M+H) = 305.1.

Etapa 3: 3-bromo-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4, Ejemplo 1, 3-bromo-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (840 mg, 2.75 mmol) y (4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (Etapa 1 del Ejemplo 25, 868 mg, 4.13 mmol) se convirtieron en el compuesto del título como un racemato (1.26 g, 92 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (M+H) = 497.2.

Etapa 4: 5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A una mezcla de 3-bromo-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (500 mg, 1.01 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (306 mg, 1.21 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0.050 mmol) y KOAc (197 mg, 2.01 mmol) en un vial con tapa a rosca se agregó

dioxano (10 ml). El vial se equipó con un tapón superior de teflón y se purgó con N_2 (3x). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 90 % EtOAc/CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (254 mg, 46 %). LCMS (M+H) = 463.4.

Etapa 5: 5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-metilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A un vial con tapa a rosca se agregó 5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (125 mg, 0.23 mmol), 4-yodo-5-metilisoxazol (48 mg, 0.23 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (8 mg, 0.011 mmol) y ácido fosfórico, sal de potasio (0.23 ml, 0.69 mmol) y luego THF (1.5 ml). La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 45 min, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl saturado, se secó y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 24 g, gradiente de 0 % a 100% EtOAc/CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (83 mg, 72 %). LCMS (M+H) = 500.1; RT de HPLC = 3.68 min (Columna: Waters Sunfire C18 5 µm, 2.1 x 50 mm; fase móvil A:

10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; gradiente 0-100% de B durante 4 min; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 nm).

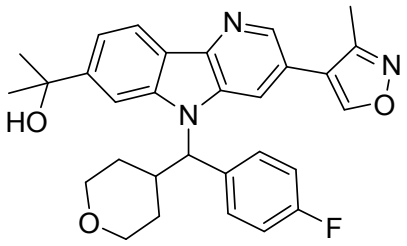
Etapa 6: 2-{5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 5, Ejemplo 1, 5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(5-metilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (105 mg, 0.21 mmol) se convirtió en 2-{5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, (60 mg, 57 %) que se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener los Enantiómeros A y B. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.13 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.79 - 7.62 (m, 2H), 7.46 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.76 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.19 - 3.75 (m, 3H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 6H), 1.53 - 0.99 (m, 4H); LCMS (M+H) = 500.5; RT de SFC = 7.68 (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = −79.08 (*c* = 0.11, MeOH). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=1.5 Hz,

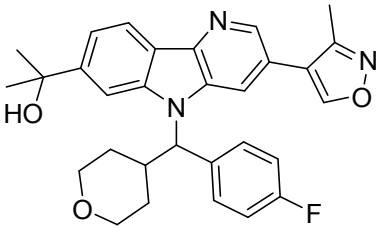
1H), 8.26 (s, 2H), 8.12 - 7.90 (m, 1H), 7.81 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.34 (m, 1H), 7.10 (s, 2H), 5.88 - 5.64 (m, 1H), 4.15 - 3.74 (m, 3H), 3.72 - 3.55 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=3.7 Hz, 6H), 1.51 - 1.26 (m, 2H), 1.25 - 1.01 (m, 2H); LCMS (M+H) = 500.5; RT de SFC = 10.51 (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min).

Ejemplos 42 y 43

2-{5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(3-metil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Enantiómero A, Ejemplo 42



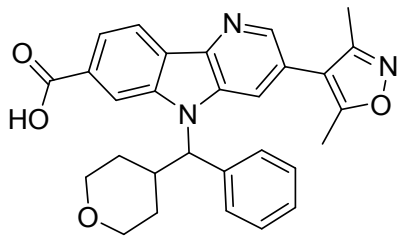
Enantiómero B, Ejemplo 43

Se preparó 2-{5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(3-metil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 40, que sustituye 4-bromo-3-metilisoxazol [Gibson, C. et al. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4370-4279] con 4-yodo-5-metilisoxazol en la Etapa 5. La separación mediante SFC preparativa quiral produjo los Enantiómeros A y B. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H),

8.51 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.16 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.76 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.18 - 3.76 (m, 3H), 3.37 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=3.7 Hz, 11H), 1.46 - 0.95 (m, 3H); LCMS (M+H) = 500.5; RT de SFC = 7.92 (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = -25.54 (*c* = 0.35, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.40 - 8.16 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J*=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.76 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.18 - 3.76 (m, 3H), 3.37 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=3.7 Hz, 11H), 1.46 - 0.95 (m, 3H); LCMS (M+H) = 500.5; RT de SFC = 10.45 (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min).

Ejemplo 44

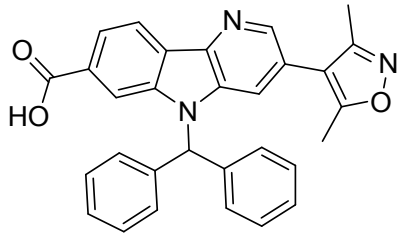
Ácido 3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxílico



A un vial de 5 ml que contiene 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (Etapa 4 del Ejemplo 1, 54 mg, 0.11 mmol) en MeOH (2.0 ml) se agregó NaOH 1N (1.10 ml, 1.10 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 30 min y luego se concentró. Se agregó ácido cítrico 1M (1.10 ml, 1.10 mmol), y se recolectó el sólido blanco mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un racemato (17 mg, 31 %). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 - 8.47 (m, 3H), 8.15 (dd, *J*=8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.62 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.14 (q, *J*=10.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=13.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 482.1; RT de HPLC = 2.74 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Ejemplo 45

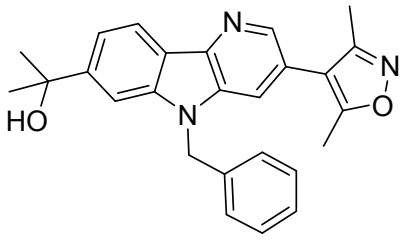
Ácido 3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-(difenilmetil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxílico



Mediante un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 44, 5-bencidrilo-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (Etapa 4 del Ejemplo 3, 17 mg, 0.035 mmol) se convirtió en el compuesto del título (14 mg, 84 %). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 - 8.48 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 4H), 6.96 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LCMS (M+H) = 474.0; RT de HPLC = 3.11 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Ejemplo 46

2-[5-bencil-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 5-bencil-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A un vial de 5 ml que contiene 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (Etapa 3 del Ejemplo 1, 39 mg, 0.12 mmol) y K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) en DMF (0.5 ml) se agregó bromuro de bencilo (0.021 ml, 0.18 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 1 h. Se agregó bromuro de bencilo adicional (0.021 ml, 0.18 mmol), y el calentamiento continuó a 70 °C durante 10 min y luego a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0 % a 50 % EtOAc/CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (36 mg, 74 %) como un sólido amarillo. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J*=8.0, 0.6 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.16 (dd, *J*=7.6, 1.8 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); LCMS (M+H) = 412.1; RT de HPLC = 3.03 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 2: 2-[5-bencil-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, 5-bencil-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (36 mg, 0.087 mmol) se convirtió en el compuesto del título (2 mg, 4 %) después de la purificación mediante HPLC preparativa (columna: Phen Luna C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.1 % de TFA; gradiente: 10-100 % de B durante 12 minutos, luego una retención de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 40 ml/min). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.70 (s, 6H); LCMS (M+H) = 412.1; RT de HPLC = 2.42 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Ejemplos 47-49

Los compuestos en la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 46:

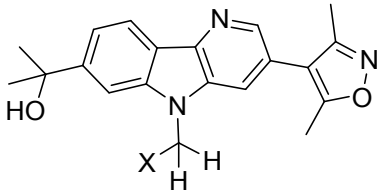
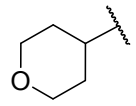
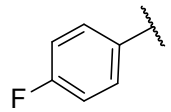
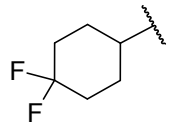


Tabla 2

Ejemplo	X	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Método HPLC
47		1.94	420.4	A
48		2.41	430.4	A
49		2.40	454.5	A

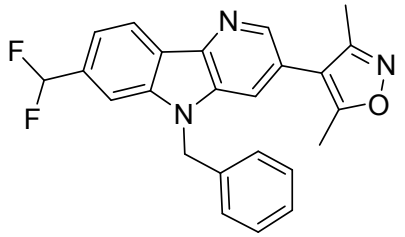
Condiciones de HPLC para la Tabla 2:

Método A:

Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1 % de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Ejemplo 50

4-[5-bencil-7-(difluorometil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il]-3,5-dimetil-1,2-oxazol



Etapa 1: 3-((2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)amino)benzaldehído

A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina (Etapa 1 del Ejemplo 1, 1.00 g, 4.47 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (precatalizador X-phos, 0.21 g, 0.27 mmol) y 3-bromobenzaldehído (1.56 ml, 13.4 mmol) en tolueno (20 ml), se agregó carbonato de cesio (2.91 g, 8.94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). La filtración a través de Celite® y la concentración produjeron un residuo crudo que se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 24 g, gradiente de 0 % a 100 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (359 mg, 24 %). LCMS (M+H) = 328.1; RT de HPLC = 1.63 min (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2.0 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 10:90 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C;

gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min, luego, un mantenimiento de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 nm).

Etapa 2: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carbaldehído

A un vial de microondas de 5 ml que contiene 3-((2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)amino)benzaldehído (359 mg, 1.10 mmol) y acetato de sodio (225 mg, 2.74 mmol) en DMA (5.0 ml), se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (62 mg, 0.088 mmol). La suspensión resultante se calentó a 170 °C en un reactor de microondas durante 20 min, luego a 180 °C durante 20 min, luego a 200 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 24 g, gradiente de 0% a 100% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (69 mg, 22%). LCMS (M+H) = 292.2; RT de HPLC = 0.88 min (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2.0 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 10:90 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min, luego, un mantenimiento de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 nm).

Etapa 3: 5-bencil-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carbaldehído

A un matraz de fondo redondo de 25 ml que contiene 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carbaldehído (22 mg, 0.076 mmol) y carbonato de cesio (98 mg, 0.30 mmol) en DMF (1.0 ml) se agregó bromuro de bencilo (0.018 ml, 0.15 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 4 g, gradiente de 0% a 100% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (9 mg, 31%). LCMS (M+H) = 382.2; RT de HPLC = 1.18 min (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2.0 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 10:90 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min, luego, un mantenimiento de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 nm).

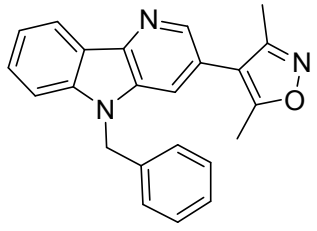
Etapa 4: 4-[5-bencil-7-(difluorometil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il]-3,5-dimetil-1,2-oxazol

A un matraz de fondo redondo de 25 ml que contiene 5-bencil-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carbaldehído (9 mg, 0.024 mmol) en CH_2Cl_2 (2.0 ml) se agregó deoxofluor (104 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche y luego se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante LC-MS preparativa

(Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-100 % de B durante 15 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min) para producir el compuesto del título (1 mg, 14%). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 6H), 5.83 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); LCMS (M+H) = 404.3; RT de HPLC = 1.98 min (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego, un mantenimiento de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1.11 ml/min; detección: UV a 220 nm).

Ejemplo 51

4-(5-bencil-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetil-1,2-oxazol



Etapa 1: 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-

fenilpiridin-3-amina

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 50, 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina (Etapa 1 del Ejemplo 1, 0.50 g, 2.24 mmol) y bromobenceno (1.05 g, 6.71 mmol) se convirtieron al compuesto del título (200 mg, 30%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.02 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LCMS (M+H) = 300.2; RT de HPLC = 1.23 min (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2.0 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 10:90 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min, luego, un mantenimiento de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 nm).

Etapa 2: 3,5-dimetil-4-(5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)isoxazol

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 50, 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-fenilpiridin-3-amina (200 mg, 0.67 mmol) se convirtió al compuesto del título (73 mg, 42%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.28 (td, *J*=7.4, 1.1 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.30 (s,

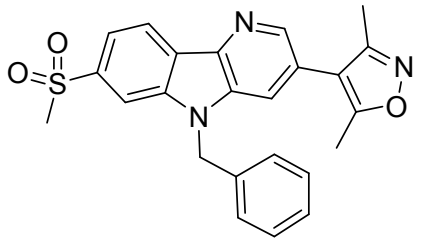
3H); LCMS (M+H) = 264.2; RT de HPLC = 0.84 min (Columna: Waters Acquity BEH C18, 2.0 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 10:90 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min, luego, un mantenimiento de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 nm).

Etapa 3: 4-(5-bencil-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetil-1,2-oxazol

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 46, 3,5-dimetil-4-(5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)isoxazol (73 mg, 0.28 mmol) se convirtió al compuesto del título (51 mg, 52%). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 5H), 5.77 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LCMS (M+H) = 354.2; RT de HPLC = 1.98 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego, un mantenimiento de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1.11 ml/min; detección: UV a 220 nm).

Ejemplo 52

4-(5-bencil-7-(metilsulfonil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetil-1,2-oxazol



Etapa 1: 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-(3-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-amina

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina (Etapa 1 del Ejemplo 1, 284 mg, 1.27 mmol) y ácido (3-(metilsulfonil)fenil)borónico (CombiBlocks, 533 mg, 2.67 mmol) se convirtieron al compuesto del título (100 mg, 21%). LCMS (M+H) = 378.3; RT de HPLC = 2.08 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100 % de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

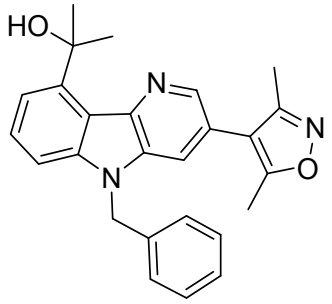
Etapa 2: 4-(5-bencil-7-(metilsulfonil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetil-1,2-oxazol

Mediante los procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 50, 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-(3-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-amina (99 mg, 0.26 mmol) se convirtió al compuesto del título

(23 mg, 20% en dos etapas). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.57 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.15 (dd, *J*=7.2, 2.2 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); LCMS (M+H) = 432.4; RT de HPLC = 2.55 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Ejemplo 53

2-[5-bencil-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-9-il]propan-2-ol



Etapa 1: 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina

A un vial de 40 ml que contiene 5-bromopiridin-3-amina (Aldrich, 200 mg, 1.16 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (Aldrich, 516 mg, 2.31 mmol) en THF (10 ml) se agregó fosfato de tripotasio acuoso (2 M, 1.7 ml, 3.47 mmol) para obtener una solución

amarilla. Luego se agregó Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (94 mg, 0.12 mmol), y se hizo burbujear N_2 en la mezcla durante 2 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 1 h, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0% a 10% MeOH/CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (213 mg, 97%) como un sólido naranja pálido. LCMS (M+H) = 190; RT de HPLC = 0.51 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 2: 3-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo

A un vial de presión de 40 ml que contiene 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina (212 mg, 1.12 mmol), 3-bromobenzoato de metilo (Lancaster, 241 mg, 1.12 mmol) y Cs_2CO_3 (730 mg, 2.24 mmol) en tolueno (10 ml) se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (88 mg, 0.11 mmol). Se hizo burbujear N_2 a través de la mezcla de reacción durante 1 min. El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 16 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 80 g, gradiente de 0% a 100% EtOAc/CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (130 mg,

36%) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.70 (dt, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (dd, *J*=2.4, 1.0 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LCMS (M+H) = 324; RT de HPLC = 1.90 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 3: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de metilo

Un vial de presión de 40 ml que contiene 3-((5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo (130 mg, 0.40 mmol), acetato de paladio (II) (18 mg, 0.08 mmol) y K_2CO_3 (11.1 mg, 0.08 mmol) en ácido piválico (2 ml) se calentó abierto al aire a 110 °C durante 12 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MTBE (6 ml), y el precipitado se filtró con enjuagues de MTBE. En un vial de presión de 40 ml, el sólido se disolvió en TFA (3 ml), y se agregó acetato de paladio (II) (18.1 mg, 0.08 mmol). El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó acetato de paladio (II) (18 mg, 0.08 mmol) adicional. La reacción se tapó y se calentó durante 24 h más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró y se

purificó usando HPLC preparativa (columna Luna C18 30 x 100, 12 min de gradiente de 10% de B a 100% de B) para obtener el compuesto del título (4 mg, 3%) como un sólido amarillo. RMN-^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J*=7.5, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=8.5, 7.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); LCMS (M+H) = 322; RT de HPLC = 1.78 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 4: 5-bencil-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 46, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de metilo (4 mg, 0.012 mmol) se convirtió al compuesto del título (4 mg, 76%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.11 (dd, *J*=7.4, 2.1 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Etapa 5: 2-[5-bencil-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-9-il]propan-2-ol

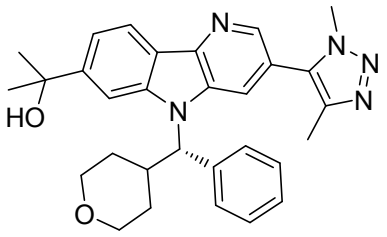
Un vial de 5 ml que contiene 5-bencil-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato

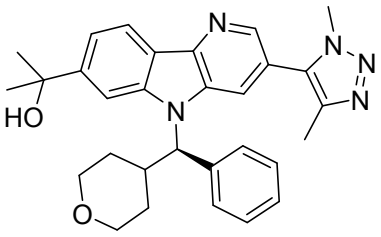
de metilo (4 mg, 9.5 µmol) en THF (0.2 ml) se enfrió a -78 °C y se agregó por goteo MeLi (1.6 M en Et_2O, 36 µl, 57 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 12 g, gradiente de 50% a 100% EtOAc/CH_2Cl_2) y se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa (Columna: Phen Luna C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.1 % de TFA; gradiente: 10-100 % de B durante 12 minutos, luego una retención de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 40 ml/min). La fracción que contiene el producto deseado se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se concentró. El residuo se volvió a diluir en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con $CHCl_3$ (3x). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (2 mg, 43%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (br s, 1H), 8.42 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.85 (s, 6H); LCMS (M+H) = 412.2; RT de HPLC = 2.73 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A:

10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Ejemplos 54 y 55

2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





Enantiómero A, Ejemplo 54 **Enantiómero B, Ejemplo 55**

Etapa 1: 2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina

A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (2.90 g, 14.0 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilstannil)-1*H*-1,2,3-triazol (2.70 g, 6.99 mmol) [Seefeld, M.A. et al. *PCT Int. Appl.*, **2008**, WO2008098104] y $Pd(PPh_3)_4$ (0.61 g, 0.52 mmol) en DMF (20 ml) se agregó yoduro cuproso (0.20 g, 1.05 mmol) y Et_3N (1.9 ml, 14.0 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 3 min y luego se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con solución de LiCl al 10 % y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se lavaron con NaCl saturado se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se agregó CH_2Cl_2, y

el precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El licor madre se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0% a 100% EtOAc/CH_2Cl_2). El sólido resultante se combinó con el precipitado y se trituró con EtOAc frío para obtener el compuesto del título (740 mg, 47%) como un sólido de color tostado claro. LCMS (M+H) = 224.1; RT de HPLC = 1.03 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 2: 3-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, 2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina (740 mg, 3.31 mmol) se convirtió al compuesto del título (644 mg, 54%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J*=8.0, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LCMS (M+H) = 358.2; RT de HPLC = 2.34 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4

ml/min).

Etapa 3: 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, 3-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo (2.82 g, 7.88 mmol) se convirtió al compuesto del título (1.58 g, 62%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J*=8.2, 0.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.16 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS (M+H) = 322.3; RT de HPLC = 1.98 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Síntesis alternativa de 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (Etapa 2 del Ejemplo 40, 3.000 g, 9.83 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilstannil)-1H-1,2,3-triazol (4.18 g, 10.82 mmol), yoduro de cobre (I) (0.281 g, 1.475 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (0.738 g, 0.639 mmol) y trietilamina (2.74 ml, 19.66 mmol) en DMF (25 ml) se purgó en un flujo de nitrógeno y luego se calentó en un bloque de calentamiento a 95 °C

durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó con agua, NH_4OH, salmuera y se concentró. El residuo se trituró con 100 ml de $CHCl_3$, el sólido se filtró y se enjuagó con $CHCl_3$ para obtener. 1.6 g de producto. El filtrado se cargó en la columna ISCO (columna de 330 g, A: DCM; B: 10% MeOH/DCM, gradiente de 0 a 100%) y se sometió a cromatografía para obtener 0.7 g de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo adicional (2.30 g total, 7.16 mmol, 72.8 % de rendimiento).

Etapa 4: 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0.25 mmol) se convirtió al compuesto del título (65 mg, 53%) después de la purificación mediante HPLC preparativa (Columna: Phen Luna C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.1 % de TFA; gradiente: 10-100 % de B durante 14 minutos, luego una retención de 2 minutos a 100 % de B; flujo: 40 ml/min). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H),

8.47 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 5.62 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 4H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.56 (td, *J*=11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.35 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.09 (d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 496.3; RT de HPLC = 2.93 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 5: 2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

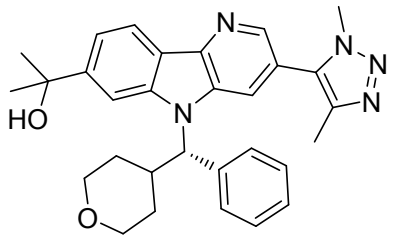
Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (65 mg, 0.13 mmol) se convirtió a 2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral (Columna: Chiralpak IB 25 x 2 cm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 50 ml/min); para obtener el Enantiómero A (24 mg, 36%) y el Enantiómero B (26 mg, 38%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.36 (d,

J=8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 5.59 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J*=11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 4H), 3.55 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.35 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=13.4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 496.4; RT de HPLC = 2.46 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min). RT de SFC = 5.50 min (Columna: Chiralpak IB 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); RT de SFC = 1.06 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 50/50 CO_2/(1:1 MeOH/CH3CN); flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = -117.23 (*c* = 0.08, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 5.59 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J*=11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 4H), 3.55 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.35 (td, *J*=11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=13.4 Hz, 1H); LCMS (M+H) =

496.4; RT de HPLC = 2.46 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min). RT de SFC = 8.30 min (Columna: Chiralpak IB 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); RT de SFC = 2.83 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 50/50 CO_2/(1:1 MeOH/CH3CN); flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = +88.78 (*c* = 0.10, $CHCl_3$).

Síntesis alternativa del Ejemplo 54

2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol.



Enantiómero A, Ejemplo 54

Etapa 1: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

Los enantiómeros de fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (2.0 g, 10.4 mmol) [Orjales, A. et al. *J. Med. Chem.* 2003, *46*, 5512-5532], se separaron en SFC preparativa. (Columna: Chiralpak AD 5 x 25 cm, 5 µm; fase móvil: 74/26

CO_2/MeOH; flujo: 270 ml/min; Temperatura 30°C). Los picos separados se concentraron y se secaron al vacío para obtener sólidos blancos. Enantiómero A: (S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol: (0.91 g, 45.5%) RT de SFC = 2.32 min (Columna: Chiralpac AD 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 3 ml/min); Temperatura 40 °C. Enantiómero B: (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. (0.92 g, 46%) RT de SFC = 3.09 min (Columna: Chiralpac AD 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 3 ml/min); Temperatura 40 °C.

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, a excepción de que se usó tolueno (120 ml) como el solvente, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (4 g, 12.45 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (Enantiómero B mencionado anteriormente, 5.86 g, 30.5 mmol) se convirtieron al compuesto del título (5.0 g, 81%). RT de HPLC = 2.91 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 2. (S)-2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Un matraz de fondo redondo de 500 ml que contiene

3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (5.0 g, 10.09 mmol) en THF (150 ml) se enfrió en un baño de hielo/MeOH. MeMgBr, (3M en Et_2O, 17.0 ml, 51.0 mmol) se agregó lentamente durante 4 min. La solución resultante se agitó durante 2 h y luego se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se diluyó con solución de LiCl al 10% extraída con EtOAc. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 120 g, gradiente de 0% a 6% MeOH/CH_2Cl_2). El producto se recolectó y se concentró y luego se disolvió en MeOH (35ml) caliente. A la mezcla se agregaron 15 ml de agua, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se recolectó mediante filtración con 2:1 de enjuague de MeOH/agua, luego se secó al vacío para obtener el compuesto del título (3.2 g, 62%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 5.56 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.55 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.35 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.10 (q, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (d,

J=14.2 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.12 (d, *J*=12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 496.3; RT de HPLC = 2.44 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 2.01 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(1:1 MeOH/CH3CN); flujo: 2 ml/min). RT de SFC = 1.06 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 50/50 CO_2/(1:1 MeOH/CH3CN); flujo: 2 ml/min).

Ejemplos 56-65

Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 54:

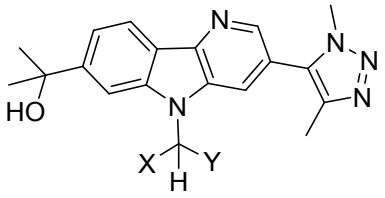
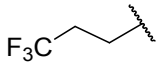
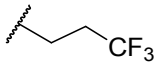
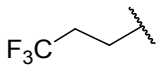
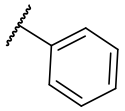
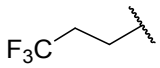
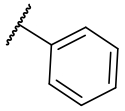
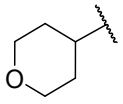
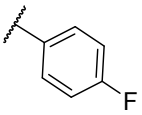
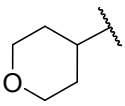
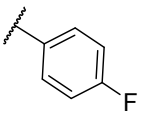
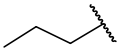
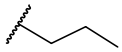
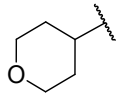
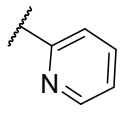
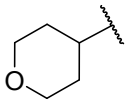
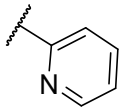
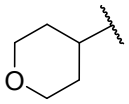
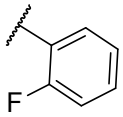
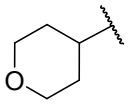
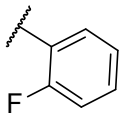


Tabla 3

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
56			2.67	528.4	N/A	A
57 Enantiómero A			4.14	508.4	-42.34 (*c* = 0.14, $CHCl_3$)	B
58 Enantiómero B			11.51	508.4	+56.43 (*c* = 0.09, $CHCl_3$)	B
59 Enantiómero A			35.27	514.4	-91.54 (*c* = 0.09, $CHCl_3$)	C
60 Enantiómero B			39.50	514.4	+93.98 (*c* = 0.06, $CHCl_3$)	C
61			2.58	420.4	N/A	A
62 Enantiómero			7.22	497.5	N/A	B

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
A						
63 Enantiómero B			9.68	497.5	N/A	B
64 Enantiómero A			5.13	514.4	-122.49 (c = 3.03, $CHCl_3$)	B
65 Enantiómero B			9.35	514.4	+116.15 (*c* = 3.03, $CHCl_3$)	B

Condiciones de HPLC para la Tabla 3:

Método A:

Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método B:

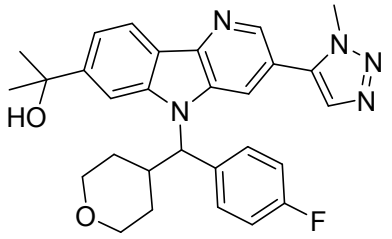
Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min; detección: UV a 220 nm.

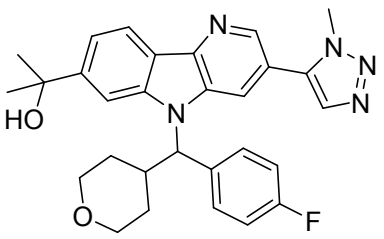
Método C:

Chiralpak IC 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Ejemplos 66 y 67

2-{5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





Enantiómero A, Ejemplo 66 **Enantiómero B, Ejemplo 67**

Etapa 1: 5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 1-metil-5-(tributilstannil)-1*H*-1,2,3-triazol (244 mg, 0.66 mmol) [Allgeier, H. et al., *PCT Int. Appl.*, **2006**, WO2006108591], 3-bromo-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (Etapa 3 del Ejemplo 40, 163 mg, 0.33 mmol), yoduro de cobre (I) (9 mg, 0.05 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0.02 mmol) y trietilamina (0.091 ml, 0.65

mmol) en DMF (2.0 ml) se purgó con N_2 (3x) y luego se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® lavándose con EtOAc. El filtrado se lavó con solución de LiCl al 10 % y NaCl saturado, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 24 g, gradiente de 0 % a 100 % EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (64 mg, 39%). LCMS (M+H) = 500.2.

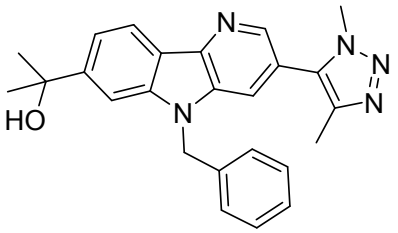
Etapa 2: 2-{5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

Mediante un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, 5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (65 mg, 0.13 mmol) se convirtió a 2-{5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener el Enantiómero A (20 mg, 30%) y el Enantiómero B (20 mg, 30%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 - 8.47 (bs, 1H), 8.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.73 (dd, *J*=8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.83 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.92 (d, *J*=9.7

Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.35 (m, 2H), 3.27 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.68 (m., 1H), 1.58 (m, 7H), 1.42 - 1.21 (m, 1H), 0.98 (d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 500.3; RT de HPLC = 7.29 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm). RT de SFC = 9.86 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = −99.55 (c = 0.14, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 - 8.46 (bs, 1H), 8.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.03-8.11 (m, 2H), 7.73 (dd, *J*=8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.18 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.83 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.01 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 1H), 1.58 (m, 7H, superpuesto 2CH3 y 1CH), 1.40 - 1.21 (m, 1H), 1.10 - 0.89 (m, 1H); LCMS (M+H) = 500.3; RT de HPLC = 7.28 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm). RT de SFC = 12.09 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = +98.84 (c = 0.14, $CHCl_3$).

Ejemplo 69

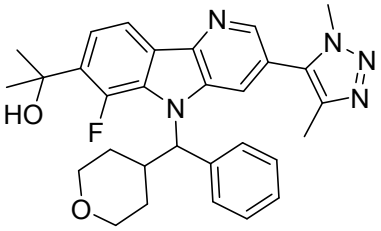
2-[5-bencil-3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

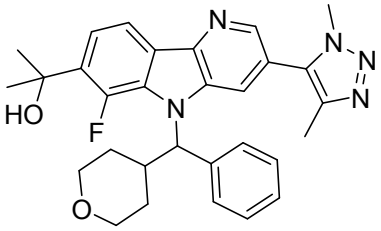


Mediante los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 46, 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (Etapa 3 del Ejemplo 54, 58 mg, 0.18 mmol) se convirtió al compuesto del título (57 mg, 78% durante 2 etapas). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.16 (dd, *J*=7.7, 1.8 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.71 (s, 6H); LCMS (M+H) = 412.4; RT de HPLC = 2.33 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Ejemplos 70 y 71

2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





Enantiómero A, Ejemplo 70 **Enantiómero B, Ejemplo 71**

Etapa 1: 3-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)-2-fluorobenzoato de metilo

A un vial de presión de 70 ml que contiene 2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina (Etapa 1 del Ejemplo 54, 500 mg, 2.24 mmol), 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (Oakwood, 781 mg, 3.35 mmol) y Cs_2CO_3 (728 mg, 2.24 mmol) en dioxano (10 ml), se agregó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (62.0 mg, 0.11 mmol), $Pd(OAc)_2$ (85 mg, 0.38 mmol) y Xantphos (65 mg, 0.11 mmol). Se hizo burbujear N_2 a través de la mezcla de reacción durante 2 min. El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 24 h. Se agregaron el precatalizador BrettPhos (100 mg, 0.12 mmol) y 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo adicional (781 mg, 3.35 mmol). se hizo burbujear N_2 a través de la mezcla de reacción durante 2 min, y luego se continuó calentando a 110 °C durante 24 h. Se agregó precatalizador de BrettPhos adicional (100 mg, 0.12 mmol) y se continuó agitando a 120 °C durante 5 h. Se agregó nuevamente el precatalizador BrettPhos (100 mg, 0.12 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la

mezcla se diluyó con $CHCl_3$ y se filtró a través de Celite® enjuagándola con $CHCl_3$. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0% a 100% EtOAc/CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (140 mg, 17%) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J*=8.0, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.97 (d, *J*=0.7 Hz, 6H), 2.32 (s, 3H); LCMS (M+H) = 376.3; RT de HPLC = 2.23 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 2: 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Mediante los procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 3, 4 y 5 del Ejemplo 1, 3-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)-2-fluorobenzoato de metilo (139 mg, 0.37 mmol) se convirtió a 2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener Enantiómero A (28 mg, 15% en 3 etapas) y Enantiómero B (27 mg, 14% en 3 etapas). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=8.2, 6.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 4.06 (dd, *J*=11.6, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=11.5, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.03 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (d, *J*=2.7 Hz, 6H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=13.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 514.4; RT de HPLC = 2.84 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 9.50 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = -142.33 (*c* = 0.08, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=8.2, 6.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.15 (br. s., 1H), 4.06 (dd, *J*=11.6, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=11.5, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (td, *J*=11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.03 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (d, *J*=2.7 Hz, 6H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=13.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 514.4; RT de HPLC = 2.84 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de

TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min); RT de SFC = 11.86 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min); $[\alpha]_D^{20}$ = +92.61 (*c* = 0.10, $CHCl_3$).

Ejemplos 72-77

Los compuestos de la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 70:

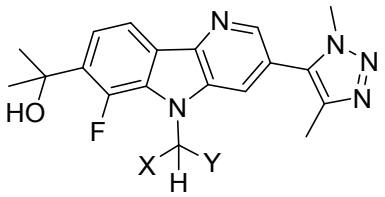
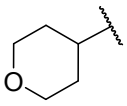
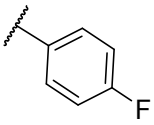
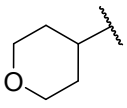
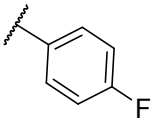
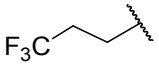
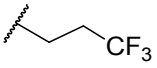
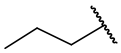
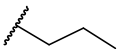
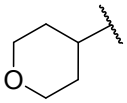
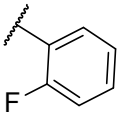
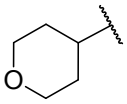
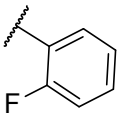


Tabla 4

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
72 Enantiómero A			11.65	532.4	+89.59 (*c* = 0.08, $CHCl_3$)	A
73 Enantiómero B			13.56	532.4	N/A	A
74			2.93	546.4	N/A	B

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
75			3.12	438.5	N/A	B
76 Enantiómero A			5.86	532.4	-145.77 (*c* = 1.45, $CHCl_3$)	C
77 Enantiómero B			7.12	532.4	+147.40 (*c* = 2.02, $CHCl_3$)	C

Condiciones de HPLC para la Tabla 4:

Método A:

Columna: Phenomenex Lux Cellulose 2, 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min; detección UV a 220 nm.

Método B:

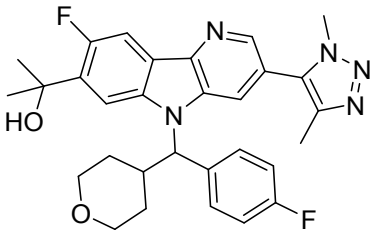
Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método C:

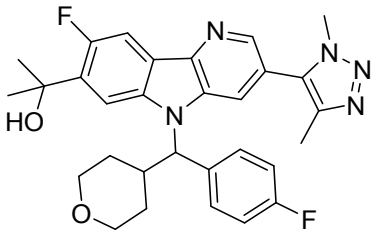
Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min; detección UV a 220 nm.

Ejemplos 78 y 79

2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Enantiómero A, Ejemplo 78



Enantiómero B, Ejemplo 79

Etapa 1: 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 40, 2,5-dibromo-3-nitropiridina (2.28 g, 8.08 mmol) y ácido (3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (1.60 g, 8.08 mmol) se convirtieron al compuesto del título (1.8 g, 63%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.05 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.40 (dd, *J*=10.9, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=8.1, 1.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H); LCMS (M+H) = 355.2; RT de HPLC = 2.58 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua

con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 2: 3-bromo-6-fluoro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

3-bromo-8-fluoro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 40, la conversión de 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1.80 g, 5.07 mmol) generó una mezcla de los compuestos del título, que se separaron mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 120 g, gradiente de 50% a 70% EtOAc/hexanos) para obtener 3-bromo-6-fluoro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 12%) y 3-bromo-8-fluoro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (240 mg, 15%) como sólidos blancos. 3-bromo-6-fluoro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (br. s., 1H), 8.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.3, 6.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); LCMS (M+H) = 323.1; RT de HPLC = 2.62 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min). 3-bromo-8-fluoro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.59 (d,

J=2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); LCMS (M+H) = 323.1; RT de HPLC = 2.56 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 3: 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 66, 3-bromo-8-fluoro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (240 mg, 0.74 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributilstannil)-1*H*-1,2,3-triazol (344 mg, 0.89 mmol) [Seefeld, M.A. et al. *PCT Int. Appl.*, **2008**, WO2008098104] se convirtieron al compuesto del título (115 mg, 46%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); LCMS (M+H) = 340.2; RT de HPLC = 2.13 min (Columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B en 4 min; flujo: 4 ml/min).

Etapa 4: 2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5*H*-pirido[3,2-

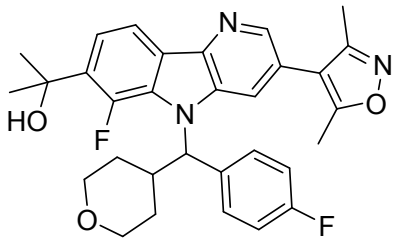
b]indol-7-il]propan-2-ol

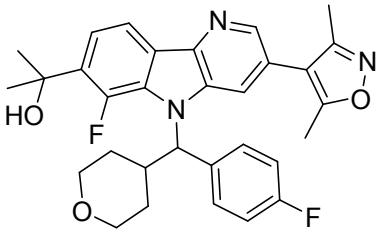
Mediante los procedimientos análogos a los descritos en las Etapas 4 y 5 del Ejemplo 1, 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (115 mg, 0.34 mmol) y (4-fluorofenil)(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (Etapa 1 del Ejemplo 25, 143 mg, 0.68 mmol) se convirtieron a 2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener el Enantiómero A (10 mg, 11%) y el Enantiómero B (10 mg, 11%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 5.53 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (dd, *J*=11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.36 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 1.99 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.81 (s, 6H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 532.4; RT de HPLC = 10.52 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05%

de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm). RT de SFC = 6.71 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min). $[\alpha]_D^{20}$ = -100.86 (*c* = 0.68, $CHCl_3$). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 5.53 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J*=11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (dd, *J*=11.9, 2.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.36 (td, *J*=11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 1.99 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 1.81 (s, 6H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=12.6 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 499.3; RT de HPLC = 10.54 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm); RT de SFC = 8.09 min (Columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min). $[\alpha]_D^{20}$ = 91.50 (*c* = 1.58, $CHCl_3$).

Ejemplos 80 y 81

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-fluoro-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





Enantiómero A, Ejemplo 80 **Enantiómero B, Ejemplo 81**

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-fluoro-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 70, mediante la sustitución de 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina (Etapa 1 del Ejemplo 1) por 2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina en la Etapa 1. La separación mediante SFC preparativa quiral produjo los Enantiómeros A y B. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (br s, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.53 - 7.81 (m, 3 H), 7.12 - 7.23 (m, 3 H), 5.94 (d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, *J*=11.9 Hz, 1 H), 3.75 (dd, *J*=10.5, 3.2 Hz, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.26 (dd, *J*=11.8, 10.0 Hz, 2 H), 2.42 (br s, 3 H), 2.24 (br s, 3 H), 1.78 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 1.67 (br s, 6 H), 1.25 -

1.40 (m, 1 H), 0.98 - 1.09 (m, 1 H); LCMS (M+H) = 532.4; RT de HPLC = 9.36 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm). RT de SFC = 15.16 min (Columna: Phenomenex Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (br s, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.54 - 7.77 (m, 3 H), 7.17 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 5.94 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 3.88 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 3.72 - 3.79 (m, 1 H), 3.49 (dd, *J*=11.6, 10.0 Hz, 1 H), 3.21 - 3.31 (m, 1 H), 2.42 (br s, 3 H), 2.24 (br s, 3 H), 1.78 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H), 1.67 (br s, 6 H), 1.30 (d, *J*=9.7 Hz, 1 H), 1.03 (d, *J*=12.5 Hz, 1 H); LCMS (M+H) = 532.4; RT de HPLC = 9.36 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min); RT de SFC = 18.88 min (Columna: Phenomenex Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min).

Ejemplos 82-87

Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 80:

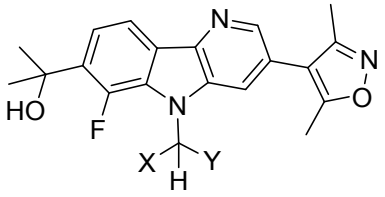
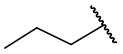
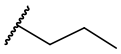
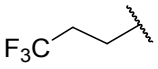
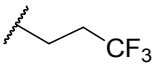
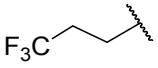
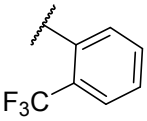
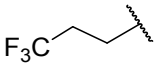
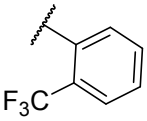
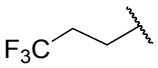
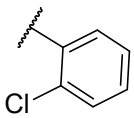
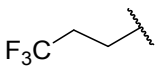
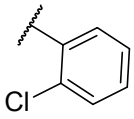


Tabla 5

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
82			10.18	438.3	N/A	A
83			10.16	546.3	N/A	A
84 Enantiómero A			3.70	594.4	-74.05 (*c* = 0.14, $CHCl_3$)	B
85 Enantiómero B			4.26	594.4	+72.70 (*c* = 0.20, $CHCl_3$)	B
86 Enantiómero A			6.30	560.4	-181.90 (*c* = 0.08, $CHCl_3$)	B

Ejemplo	X	Y	RT de HPLC (min)	LCMS (M+H)	Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$	Método HPLC
87 Enantiómero B			7.53	560.4	+165.57 (*c* = 0.10, $CHCl_3$)	B

N/A: No aplicable/Disponible

Condiciones de HPLC para la Tabla 5:

Método A:

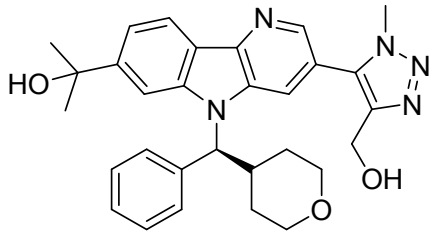
Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método B:

Columna: Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 ml/min; detección UV a 220 nm.

Ejemplo 88

(*S*)-2-(3-(4-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol



Etapa 1: 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-yodo-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol

Una mezcla de *terc*-butildimetil(*prop*-2-in-1-iloxi)silano (Aldrich, 0.85 ml, 4.19 mmol), (azidometil)trimetilsilano (TCI, 0.560 g, 4.61 mmol), yoduro de cobre (I) (0.88 g, 4.61 mmol), 1-bromopirrolidin-2,5-diona (Aldrich, 0.90 g, 5.03 mmol) y DIEA (0.73 ml, 4.19 mmol) en THF (35.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NH_4OH conc. 10/90 solución saturada de NH_4Cl, agua y NaCl saturada y luego se secó en Na_2SO_4. La filtración y la concentración proporcionaron un aceite crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 80 g, gradiente de 0% a 50% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (0.40 g, 22%) como un aceite color ámbar. LCMS (M+H) = 426.2; RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.77 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.00 - 0.86 (m, 9H), 0.25 - 0.19

(m, 9H), 0.16 - 0.11 (m, 6H).

Etapa 2: 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (*S*)-metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito para la Etapa 4 del Ejemplo 1, 3-bromo-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (Etapa 2 del Ejemplo 40, 1.00 g, 3.28 mmol) y (*R*)-fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (1.26 g, 6.55 mmol) [que se obtuvo después de SFC quiral de fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol racémico preparado de acuerdo con Orjales, A. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5512-5532] se convirtieron al compuesto del título (2.06 g) como una mezcla impura, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (M+H) = 481.2.

Etapa 3: 5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (*S*)-metilo

Mediante un procedimiento análogo al descrito para la Etapa 4 del Ejemplo 40, 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (*S*)-metilo (800 mg, 1.67 mmol) se convirtió al compuesto del título (365 mg, 42%). LCMS (M+H) = 445.4 (ácido borónico).

Etapa 4: 3-(4-(((*terc*-*butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (*S*)-metilo

Un vial que contiene una mezcla de 5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato (*S*)-metilo (360 mg, 0.68 mmol), 4-(((*terc*-*butildimetilsilil)oxi)metil)*-5-yodo-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (393 mg, 0.92 mmol) $PdCl_2$dppf (25 mg, 0.034 mmol) y fosfato de potasio tribásico acuoso (3M, 0.68 ml, 2.05 mmol) en THF (5 ml) se purgó al vacío con N_2 (3x). La mezcla resultante se calentó a 80 °C, se agitó durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se transfirió a una ampolla de decantación, se lavó con agua y NaCl saturada, y se secó en Na_2SO_4. La filtración y la concentración proporcionaron un aceite crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente de 0% a 100% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (277 mg, 58%). LCMS (M+H) = 698.6.

Etapa 5: (*S*)-2-(3-(4-(((*terc*-*butildimetilsilil)oxi)metil)*-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol

Mediante un procedimiento análogo al descrito para la Etapa 5 del Ejemplo 1, 3-(4-(((*terc*-*butildimetilsilil)oxi)metil)*-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-

5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (*S*)-metilo (270 mg, 0.39 mmol) se convirtió al compuesto del título (212 mg, 79%). LCMS (M+H) = 698.7.

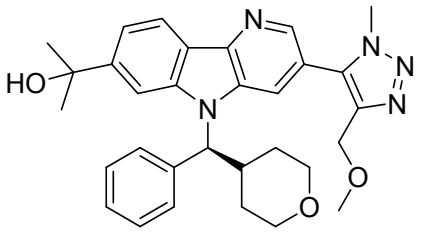
Etapa 6: (*S*)-2-(3-(4-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol

Se agregó TBAF (1 M en THF, 0.74 ml, 0.74 mmol) a una solución a 0 °C de (*S*)-2-(3-(4-(((*terc*-*butildimetilsilil)oxi)metil)*-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol, (208 mg, 0.30 mmol) en THF (3.0 ml) y agua (11 µl, 0.60 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó TBAF (1 M en THF, 0.74 ml, 0.74 mmol) adicional y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó TBAF (1M en THF, 0.74 ml, 0.74 mmol) nuevamente, y después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturada y se transfirió a una ampolla de decantación. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con NH_4Cl, agua y NaCl saturada, y luego se secaron en Na_2SO_4. La filtración y la concentración produjeron un residuo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice ISCO (columna de 24 g, gradiente de 0 % a 10 % MeOH/CH_2Cl_2) para obtener el compuesto del título (128 mg, 78%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.54

(br s, 1H), 8.15 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.79 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.37 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.54 (t, *J*=4.6 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.45 (d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.29 (br s, 1H), 1.67 (br s, 1H), 1.59 (m, 7H), 1.40 - 1.20 (m, 1H), 1.05 (br s, 1H); LCMS (M+H) = 512.4; HPLC: RT = 6.08 min (Columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0-100 % de B durante 15 min; flujo: 0.5 ml/min).

Ejemplo 89

2-{3-[4-(Metoximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 3-(4-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 16.1 mL, 16.1 mmol) se añadió a una solución a temperatura ambiente de 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((trimetilsilil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-

(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo, preparada en el Ejemplo 88, Etapa 4 (750 mg, 1.07 mmol) en THF (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de NH_4Cl, se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con solución saturada acuosa de NH_4Cl, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite amarillo claro. El producto crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 40 g, 0% al 100% de acetato de etilo/diclorometano) para dar 3-(4-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (500 mg, 0.977 mmol, 91 %). La SFC quiral analítica indicó 93% de pureza quiral. El compuesto se sometió a separación por SFC quiral preparativa para dar 3-(4-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (400 mg, 0.782 mmol, 73 % de rendimiento, >99% de pureza quiral como se determina por SFC quiral analítica. LCMS (M+H) = 512.3.

Etapa 2 : 3-(4-(metoximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

Hidruro de sodio (60% en aceite, 8.44 mg, 0.211 mmol) se añadió a un vial que contiene una solución a 0 °C de 3-(4-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (54.0 mg, 0.106 mmol) en DMF (1 mL). Se produjo evolución de gas y la reacción se agitó durante 10 min antes de añadir yodometano (0.0130 mL, 0.211 mmol). Después de 10 min, se añadieron más hidruro de sodio (60% en aceite, 8.44 mg, 0.211 mmol) y yodometano (0.0130 mL, 0.211 mmol). La reacción se neutralizó con NH_4Cl sat. ac., se diluyó con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de separación, se lavó con solución al 10% de LiCl, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 3-(4-(metoximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo crudo (72.0 mg, 0.137 mmol, 130 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS (M+H) = 525.0. El producto se usó sin ulterior purificación.

Etapa 3: (S)-2-(3-(4-(Metoximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol

Bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 0.533 mL, 1.60 mmol) se añadió a una solución a 0 °C de 3-(4-(metoximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-

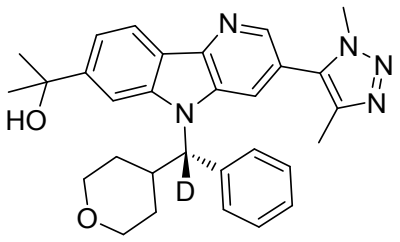
b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (56.0 mg, 0.107 mmol) en THF (1 mL). Después de 15 min, la reacción se neutralizó cuidadosamente con solución saturada acuosa de cloruro de amonio, se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite claro. El aceite se disolvió en un mínimo de diclorometano y se purificó en un sistema cromatográfico de ISCO (cartucho de 12 g de sílice, eluyendo con 0–10% de metanol/diclorometano, 30 mL/min) para proporcionar (S)-2-(3-(4-(metoximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol impuro (41.4 mg, 0.0790 mmol, 74 %). LCMS (M+H) = 526.4. HPLC: RT = 3.02 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 10:90 metanol:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 metanol:agua con 0.1% de TFA; gradiente 0–100% de B durante 5 min; flujo: 1.0 mL/min). El producto luego se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 17–57% de B durante 25 min, luego a 5-min

mantenido a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para proporcionar (S)-2-(3-(4-(metoximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol (32.4 mg, 0.0620 mmol, 58%) y su pureza estimada por análisis de LCMS era del 100%. Dos inyecciones de LC/MS analítica se usaron para determinar la pureza final. HPLC (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0–100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220.) RT: 1.59 min. LCMS (M+H) = 526.3 nm. HPLC (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; temperatura: 50 °C; gradiente: 0–100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220 nm**)**; HPLC RT: 1.39. LCMS (M+H) = 526.3. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.16 (m 2H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H),

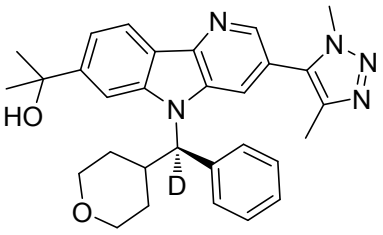
7.29-7.20 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (br. s., 3H), 3.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.32-3.21 (m, 4H), 2.51 (br. s., 2H), 1.70 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.59 (m 7H), 1.40-1.25 (m, 1H), 1.11-0.93 (m, 1H).

Ejemplos 90 y 91

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 90



enantiómero B, Ejemplo 91

Etapa 1: N-Metoxi-N-metiloxan-4-carboxamida

En un recipiente de base redonda de 1 L, se trató una solución de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (46.0 g, 353 mmol) en diclorometano (250 mL) con 1,1'-carbonildiimidazol (63.0 g, 389 mmol) en porciones - burbujeo cuidadoso. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se trató en porciones con N,O-dimetilhidroxilamina, HCl (37.9 g, 389 mmol) y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar N-metoxi-N-metiloxan-4-carboxamida (55.0 g, 302 mmol, 85 %) en forma de un aceite

ámbar claro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (ddd, *J* = 11.4, 4.2, 2.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (td, *J* = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H).

Etapa 2: 4-Benzoiloxano

Una solución de N-metoxi-N-metiloxan-4-carboxamida (5.00 g, 28.9 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) en un recipiente de base redonda se enfrió hasta -78 °C en un baño de hielo seco / acetona bajo nitrógeno. La solución se trató con jeringa con fenil-litio 1.8 M en éter dibutílico (24.1 mL, 43.3 mmol) lentamente durante 10 min. La mezcla oscura resultante se agitó en el baño durante 2 h antes de verterla en hielo/cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El aceite amarillo claro se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de gel de sílice de 120 g) y se eluyó con en un gradiente de EtOAc/hexano (10–50%). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y las sustancias volátiles se eliminaron para dar 4-benzoiloxano (4.30 g, 22.6 mmol, 78 %) en forma de un aceite casi incoloro. LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. RT = 0.78 min;

(ES): m/z $(M+H)^+$ = 191.1. HPLC: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm (4 min grad) 0–100% de B. Tasa de flujo = 4 mL/min. Vol. ini. = 10 uL. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40 °C. Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: 90% de MeOH - 10 % de H_2O - 0.1 % de TFA. HPLC: RT = 1.65 min.

Etapa 3: Oxan-4-il(fenil)(^{2}H)metanol

Una solución de 4-benzoiloxano (300 mg, 1.58 mmol) en metanol (3 mL) en un vial de centelleo se trató lentamente en porciones con borodeuteruro de sodio 98% de D (99.0 mg, 2.37 mmol) - se produjo un burbujeo inmediato. Una vez completa la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron para dar oxan-4-il(fenil)(^{2}H)metanol (300 mg, 98 %) en forma de un aceite espeso. Esto se usó sin ulterior purificación. HPLC: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm (4 min grad) 0–100% de B. Tasa de flujo = 4 mL/min. Vol. ini. = 10 uL. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40 °C. Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: 90% de MeOH - 10 % de H_2O - 0.1 % de TFA. HPLC: RT = 1.443 min; LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.77 min;

(ES): m/z $(M+H-H_2O)^+$ = 176.1.

Etapa 4: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)(²H)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una suspensión de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (249 mg, 0.776 mmol), fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)(²H)metanol (300 mg, 1.55 mmol) y trifenilfosfina (407 mg, 1.55 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó en un recipiente de base redonda y se trató gota a gota con DIAD (0.302 mL, 1.55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió directamente en una columna de gel de sílice y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 40 g de gel de sílice) y se eluyó con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y las sustancias volátiles se eliminaron para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)(²H)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (190 mg, 0.383 mmol, 49 %) en forma de un sólido blanco. LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.89 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 497.2.

Etapa 5: 2-[3-(Dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-

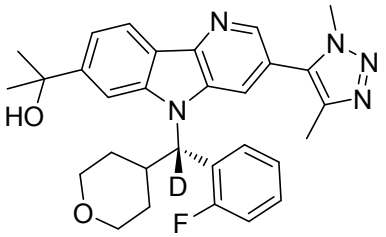
[oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

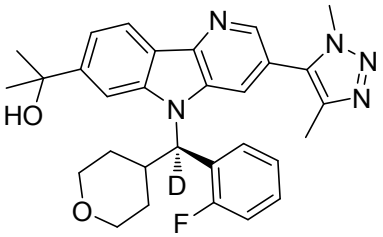
En un recipiente de base redonda, una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)(²H)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (190 mg, 0.383 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno y se trató con bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 3.06 mL, 9.20 mmol). Después de 2 h la reacción se neutralizó con cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y las sustancias volátiles se concentraron para dar 120 mg de un sólido blanco. El material se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 40 g de gel de sílice) y se eluyó con (90:9:1 CH_2Cl_2:MeOH: NH_4OH)/CH_2Cl_2 de gradiente (0–100%). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y las sustancias volátiles se eliminaron para dar 150 mg del racemato, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 85 mL/min) para dar 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol enantiómero A (50.0 mg, 26%) y 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(R)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol enantiómero B (50.0 mg,

26%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 3H), 4.05 (dd, J = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.54 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H). LCMS: RT = 0.76 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 497.3 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). HPLC: RT = 8.148 min; (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0–100% de B durante 15 min; flujo: 0.5 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 1.06 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 50/50 CO_2/(1:1 MeOH/CH_3CN); flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 2.83 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 50/50 CO_2/MeOH Flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 92 y 93

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(2-fluorofenil)(^{2}H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 92 **enantiómero B, Ejemplo 93**

Etapa 1: 4-(2-Fluorobenzoil)oxano

Una solución de 1-bromo-2-fluorobenceno (10.1 g, 57.7 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) en un recipiente de base redonda se enfrió hasta -78 °C en un baño de hielo seco y acetona y se trató lentamente con jeringa con nBuLi, 2.5 M en hexanos (23.1 mL, 57.7 mmol) y la solución ámbar resultante se agitó durante 35 min en baño. La mezcla se trató con una solución N-metoxi-N-metiloxan-4-carboxamida (5.00 g, 28.9 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano con jeringa para dar una solución oscura. Después de 2 h, la mezcla se neutralizó con NH_4Cl saturada acuosa y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y las sustancias volátiles se concentraron para dar un aceite amarillo oscuro. El material se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de gel de sílice de 120 g) y se eluyó con un gradiente de EtOAc/hexano (10–40%). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y las sustancias volátiles se eliminaron se recolectaron y las sustancias volátiles se eliminaron para dar 4-(2-

fluorobenzoil)oxano (4.50 g, 21.6 mmol, 75 %) en forma de un aceite ámbar claro. LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.81 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 209.1. HPLC: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm (4 min grad) 0–100% de B. Tasa de flujo = 4 mL/min. Vol. ini. = 10 uL. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40 °C. Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: 90% de MeOH - 10 % de H_2O - 0.1 % de TFA. HPLC: RT = 1.797 min.

Etapa 2: 2-Fluorofenil(oxan-4-il)(^{2}H)metanol

Una solución de (2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (300 mg, 1.44 mmol) en metanol (3 mL) en un vial de centelleo se trató lentamente en porciones con borodeuteruro de sodio (90.0 mg, 2.16 mmol) - se produjo un burbujeo inmediato. Una vez completa la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente 1.5 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y las sustancias volátiles se concentraron para dar 2-fluorofenil(oxan-4-il)(^{2}H)metanol (304 mg, 100%) en forma de un aceite incoloro. HPLC: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm (4 min grad) 0–100% de B. Tasa de flujo = 4 mL/min. Vol. ini. = 10 uL. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40 °C. Solvente A: 10% de MeOH - 90%

de H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: 90% de MeOH - 10 % de H_2O - 0.1 % de TFA. HPLC: RT = 1.557 min.

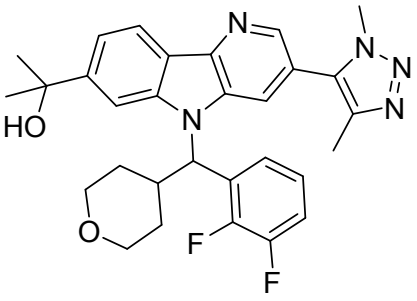
Etapa 3: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(2-fluorofenil)(^{2}H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol y 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(R)-oxan-4-il(2-fluorofenil)(^{2}H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

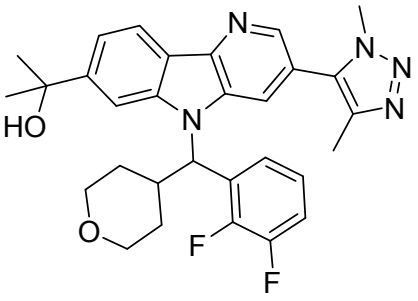
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(^{2}H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (228 mg, 0.710 mmol) y (2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)(^{2}H)metanol (300 mg, 1.42 mmol) se convirtieron en 150 mg de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(-oxan-4-il(2-fluorofenil)(^{2}H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 85 mL/min) para dar 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(2-fluorofenil)(^{2}H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol enantiómero A (70.0 mg, 35%) y 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(R)-oxan-4-il(2-fluorofenil)(^{2}H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol enantiómero B (50.0 mg, 25%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.36-8.30 (m, 1H), 8.01

(s, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.04 (ddd, J = 10.5, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.33 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (s, 1H), 1.88 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 1.63 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.12 (d, J = 12.6 Hz, 1H). LCMS: RT = 0.78 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 515.3 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). HPLC: RT = 8.133 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0–100% de B durante 15 min; flujo: 0.5 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 4.335 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 7.569 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 94 y 95

2-{5-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 94 **enantiómero B, Ejemplo 95**

Etapa 1: 4-(2,3-difluorobenzoil)oxano

Una solución de 4-bromo-1,2-difluorobenceno (2.40 g, 12.4 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) en un recipiente de base redonda se enfrió hasta -78 °C en un baño de hielo seco y acetona y se trató lentamente gota a gota con jeringa con nBuLi, 2.5 M en hexanos (4.97 mL, 12.4 mmol) y se agitó durante 20 min en bat. La mezcla luego se trató con una solución de N-metoxi-N-metiloxan-4-carboxamida (0.718 g, 4.15 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano con jeringa para dar una solución marrón claro. Después de 1 h, la mezcla se neutralizó con NH_4Cl saturada acuosa y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y las sustancias volátiles se concentraron para dar un aceite. El análisis por LCMS muestra 2 productos isoméricos formados. El material se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 40 g de gel de sílice) y se eluyó con un gradiente de EtOAc/hexano (0–50%). Las fracciones que contienen el isómero principal se recolectaron y las sustancias volátiles se

eliminaron para dar 4-(2,3-difluorobenzoil)oxano (350 mg, 37%) en forma de un aceite incoloro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (ddt, *J* = 7.9, 6.1, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dtd, *J* = 9.5, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (tdd, *J* = 8.1, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 3.55 (td, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 1.93-1.74 (m, 4H). Las fracciones que contienen el isómero menor se recolectaron y las sustancias volátiles se eliminaron para dar 4-(3,4-Difluorobenzoil)oxano (130 mg, 14%) en forma de un aceite incoloro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.70 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.56 (td, *J* = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 3.43 (tt, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H).

Etapa 2: (2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metanol

Una solución de 4-(2,3-difluorobenzoil)oxano (350 mg, 1.55 mmol) en metanol (10 mL) se trató lentamente en porciones con NaBH4 (88.0 mg, 2.32 mmol) - burbujeo inmediato. Una vez completa la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Las sustancias volátiles se eliminaron y el residuo se dividió entre NH_4Cl saturada acuosa y acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y las sustancias volátiles se concentraron para dar (2,3-difluorofenil)(oxan4-il)metanol (350 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B:

Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.74 min; (ES): m/z $(M+H-H_2O)^+$ = 211. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.17 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 4.80 (dd, *J* = 7.2, 4.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.42-3.26 (m, 2H), 2.12 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.56-1.39 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 1H).

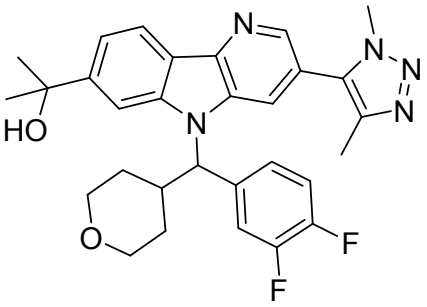
Etapa 3: 2-{5-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

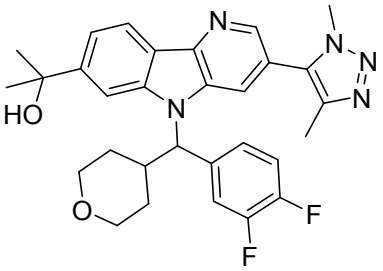
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol y 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(R)-oxan-4-il(fenil)(²H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato (150 mg, 0.467 mmol) y (2,3-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (213 mg, 0.934 mmol) se convirtieron en 140 mg de 2-{5-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico en forma de un sólido blanco, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 85 mL/min) para dar el enantiómero A (50 mg, 23%) y el enantiómero B (40 mg, 22%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.2

Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 5.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.34 (td, J = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.88 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 1H), 1.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H). LCMS: RT = 0.78 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 532.4 (columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). HPLC RT = 9.133 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0–100% de B durante 15 min; flujo: 0.5 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 6.660 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 11.635 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 96 y 97

2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 96 **enantiómero B, Ejemplo 97**

Etapa 1: 4-(3,4-Difluorobenzoil)oxano

A una solución de 4-bromo-1,2-difluorobenceno (1.18 mL, 10.4 mmol) en THF seco (50 mL) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (5.21 mL, 10.4 mmol) con jeringa y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución etérea de N-metoxi-N-metiloxan-4-carboxamida (1.64 g, 9.47 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo también se purificó (columna de 24 g Combiflash /compuesto absorbido en sílice, eluido a 10–15% AE en éter de petróleo) para obtener 4-(3,4-Difluorobenzoil)oxano (700 mg, 32 %) en forma de un aceite incoloro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.70 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.56 (td, *J* = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 3.43 (tt, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H).

Etapa 2: (3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metanol

A una solución agitada de 4-(3,4-Difluorobenzoil)oxano (2.80 g, 12.4 mmol) en MeOH (60 mL) se añadió $NaBH_4$ (0.937 g, 24.8 mmol) en porciones durante el período de 2 min y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El metanol se evaporó y el residuo se neutralizó con agua helada (55 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). El extracto de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar (3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metanol (2.50 g, 11.0 mmol, 88 %) en forma de un líquido incoloro. RMN-^{1}H (400 MHz , $CDCl_3$) δ 7.23-7.10 (m, 2 H), 7.03 (ddd, J = 1.8, 4.1, 8.2 Hz, 1 H), 4.38 (dd, J = 2.8, 7.3 Hz, 1 H), 4.08-3.88 (m, 2 H), 3.42-3.23 (m, 2 H), 1.97 (s, 1 H), 1.91-1.72 (m, 2 H), 1.50-1.29 (m, 2 H), 1.24-1.13 (m, 1 H).

Etapa 3: 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

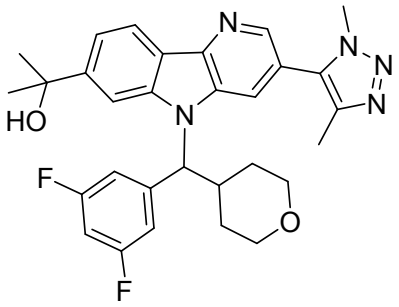
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (3,4-Difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (355 mg, 1.56 mmol) se convirtió en 114 mg de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico en forma de un sólido blanco que se separó por

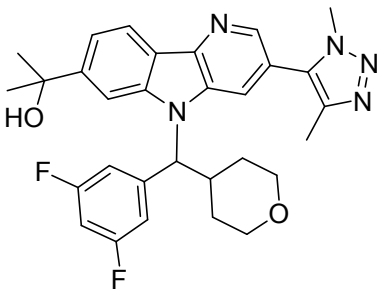
HPLC prep quiral (columna: Lux Cellulose 4 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 70/30 0.2% de DEA en hexano / metanol; flujo: 18 mL/min) para dar el enantiómero A (20.0 mg, 8%) y el enantiómero B (40 mg, 16%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 7.63 (ddd, *J* = 2.3, 7.8, 11.5 Hz, 1 H), 7.53-7.49 (m, 1 H), 7.47-7.41 (m, 1 H), 7.24 (td, *J* = 8.5, 10.5 Hz, 1 H), 5.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 4.00 (dd, *J* = 2.8, 11.8 Hz, 1 H), 3.82 (dd, *J* = 2.8, 11.8 Hz, 1 H), 3.60 (dt, *J* = 2.0, 11.8 Hz, 1 H), 3.45-3.34 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.89 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 1.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 7 H), 1.65-1.57 (m, 1 H), 1.44-1.38 (m, 1 H), 1.13 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.852 min ; MS (ES): m/z = 532.5 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 13.127 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 30 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). HPLC quiral RT = 15.105 min (columna: Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 0.2% de DEA en hexano / Metanol; flujo: 1 mL/min). Enantiómero B: HPLC quiral RT = 18.032 min (columna: Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 0.2% de

DEA en hexano / Metanol; flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 98 y 99

2-{5-[(3,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





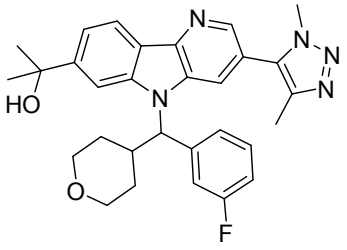
enantiómero A, Ejemplo 98 **enantiómero B, Ejemplo 99**

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (3,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 40 mg de 2-{5-[(3,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico en forma de un sólido blanco que se separó por SFC prep quiral (columna: Lux Cellulose - 4, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en metanol); flujo: 60 mL/min) para dar el enantiómero A (14.0 mg, 8%) y el enantiómero B (14.0 mg, 8%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 1.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.36-7.23 (m, 2 H),

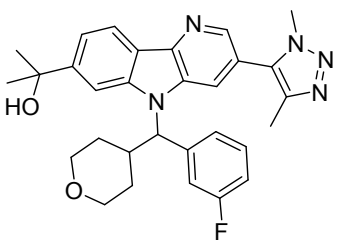
6.93-6.84 (m, 1 H), 5.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.08-3.94 (m, 4 H), 3.86-3.77 (m, 1 H), 3.64-3.54 (m, 1 H), 3.44-3.33 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.92-1.83 (m, 1 H), 1.73-1.57 (m, 7 H), 1.45-1.36 (m, 1 H), 1.14 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H). LCMS: RT = 2.423 min; MS (ES): m/z = 532.2, $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.633 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 3.58 min (columna: Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en metanol; flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 4.69 min (columna: Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en metanol; flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 100 y 101

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 100



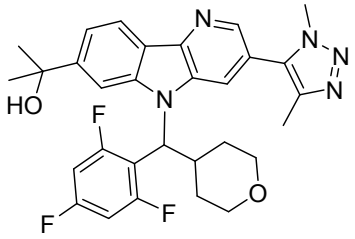
enantiómero B, Ejemplo 101

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (3-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (355 mg, 1.56 mmol) se convirtió en 120 mg de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico en forma de un sólido blanco, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 70 mL/min) para dar el enantiómero A (48.0 mg, 19%) y el enantiómero B (47.0 mg, 18%).enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.32-8.27 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 7.53-7.48 (m, 1 H), 7.46-7.40 (m, 2 H), 7.39-7.32 (m, 1 H), 7.06-6.98 (m, 1 H), 5.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 3.82 (dd, *J* = 2.5, 11.5 Hz, 1 H), 3.60 (dt, *J* = 2.3, 11.9 Hz, 1 H), 3.43-3.33 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.92 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H), 1.71-1.66 (m, 7 H), 1.48-1.33 (m, 1 H), 1.13 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.822 min; MS (ES): m/z = 514 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.155 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100%

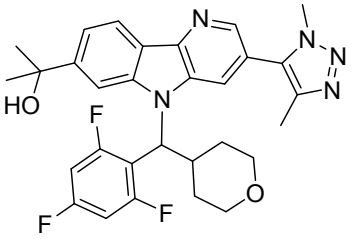
de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 6.16 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 3.81 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 102 y 103

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 102



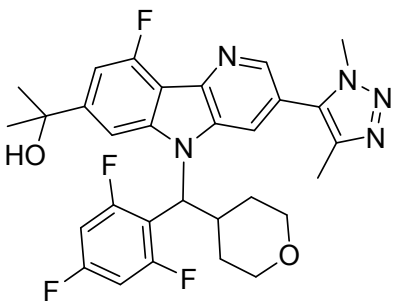
enantiómero B, Ejemplo 103

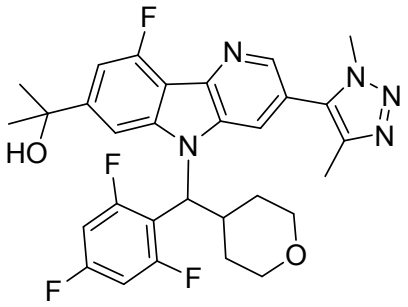
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,4,6-trifluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 40 mg de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico en forma de un sólido blanco, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralpak OJ-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 60

mL/min) para dar el enantiómero A (12.0 mg, 6%) y el enantiómero B (11.0 mg, 6%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.37 (br. s., 1 H), 8.33-8.27 (m, 1 H), 8.10-8.03 (m, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 1.5, 8.5 Hz, 1 H), 7.02-6.92 (m, 2 H), 6.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.15-4.07 (m, 3 H), 4.06-3.98 (m, 1 H), 3.80 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 3.60-3.51 (m, 1 H), 3.46-3.34 (m, 2 H), 2.42-2.37 (m, 3 H), 1.79 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 1.71-1.55 (m, 7 H), 1.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 1.09 (br. s., 1 H). LCMS: RT = 2.394 min; MS (ES): m/z = 550.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.445 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 2.94 min (columna: Chiralpak OJ-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 4.29 min (columna: Chiralpak OJ-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 104 y 105

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





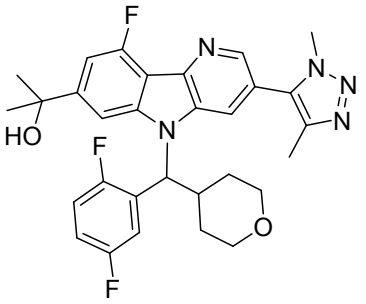
enantiómero A, Ejemplo 104 **enantiómero B, Ejemplo 105**

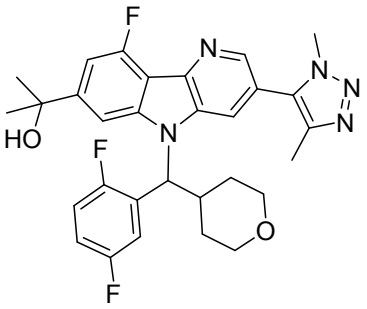
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,4,6-trifluorofenil)(oxan-4-il)metanol y 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Lux Cellulose-2, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 60 mL/min) para dar el enantiómero A (17.0 mg, 33%) y el enantiómero B (19.0 mg, 37%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.43 (br. s., 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.27-7.21 (m, 1 H), 7.04-6.95

(m, 2 H), 6.07 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 4.03 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 3.85-3.77 (m, 1 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 3.43-3.35 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 1.69-1.61 (m, 7 H), 1.42 (m, 1 H), 1.07 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.859 min; MS (ES): m/z = 568.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 9.155 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 8.15 min (columna: Lux Cellulose-2, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 9.58 min (columna: Lux Cellulose-2, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 106 y 107

2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





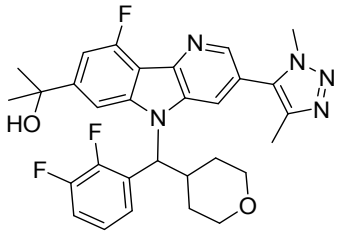
enantiómero A, Ejemplo 106 **enantiómero B, Ejemplo 107**

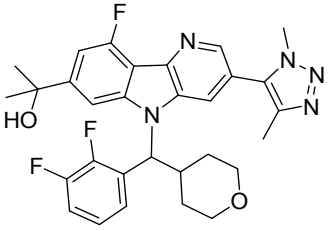
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metanol y 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtieron en 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralcel OD-H, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 60 mL/min) para dar el enantiómero A (22.0 mg, 44%) y el enantiómero B (25.0 mg, 48%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.39 (br. s., 1 H), 7.99-7.90 (m, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 7.14-7.04 (m, 2 H), 5.99 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 4.02-3.95 (m, 1 H), 3.81 (dd, *J* = 2.8, 11.8 Hz, 1 H), 3.65-3.56 (m, 1 H), 3.42-3.34 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.97-1.86 (m, 1 H), 1.72-1.59 (m, 7 H), 1.45-1.40 (m, 1 H), 0.98 (d, *J* = 13.1 Hz, 1

H). LCMS: RT = 1.85 min; MS (ES): m/z = 550.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.838 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 8.39 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 10.10 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 108 y 109

2-{5-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 108 **enantiómero B, Ejemplo 109**

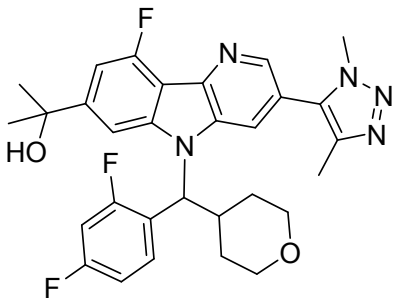
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

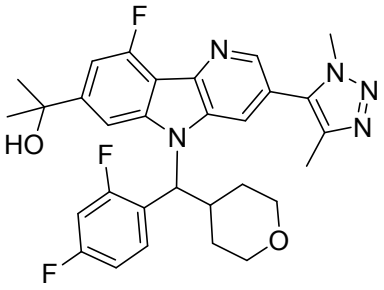
(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metanol y 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtieron en 2-{5-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralcel OD-H, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 65/35 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 75 mL/min) para dar el enantiómero A (22.0 mg, 44%) y el enantiómero B (15.0 mg, 30%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.39 (br. s., 1 H), 7.97-7.82 (m, 2 H), 7.39-7.19 (m, 3 H), 6.07 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.12-3.99 (m, 4 H), 3.83 (dd, J = 3.0, 11.5 Hz, 1 H), 3.67-3.56 (m, 1 H), 3.46-3.37 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.93 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 1.76-1.61 (m, 7 H), 1.49-1.40 (m, 1 H), 0.99 (d, J = 12.5 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.85 min; MS (ES): m/z = 550.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.918 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 2.609 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30

CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT 4.36 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 110 y 111

2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





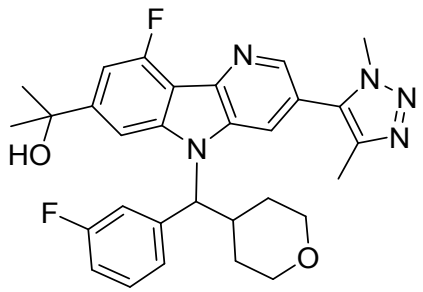
enantiómero A, Ejemplo 110 **enantiómero B, Ejemplo 111**

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metanol y 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtieron en 2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralpak IC, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil:

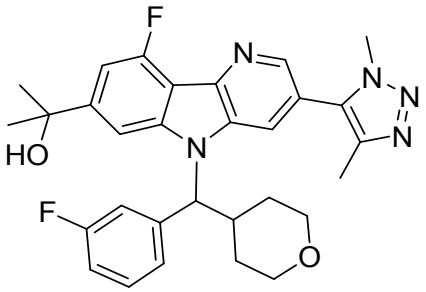
60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 60 mL/min) para dar el enantiómero A (12.0 mg, 21%) y el enantiómero B (10.0 mg, 17%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.37 (br. s., 1 H), 8.19-8.10 (m, 1 H), 7.80 (br. s., 1 H), 7.24-7.07 (m, 2 H), 6.95 (ddd, *J* = 2.5, 8.7, 10.9 Hz, 1 H), 5.97 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.09-3.97 (m, 4 H), 3.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 3.64-3.55 (m, 1 H), 3.42-3.35 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 1.70-1.60 (m, 7 H), 1.45-1.39 (m, 1 H), 0.96 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.86 min; MS (ES): m/z = 550.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 9.112 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 10.61 min (columna: Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 12.94 min (columna: Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 112 y 113

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 112



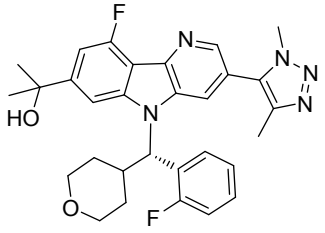
enantiómero B, Ejemplo 113

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (3-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol y 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralcel OD-H, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 75 mL/min) para dar el enantiómero A (5.00 mg, 9%) y el enantiómero B (15.0 mg, 29%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8. 2 (br. s., 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.34-7.26 (m, 3 H), 7.18 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 5.70 (d, *J* = 11.5 Hz,

1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.90 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.72 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 3.40-3.37 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.93 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 1.76-1.61 (m, 7 H), 1.49-1.40 (m, 1 H), 0.99 (d, J = 12.5 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.85 min; MS (ES): m/z = 532.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm).HPLC RT = 8.907 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 2.09 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT 3.00 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 114

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



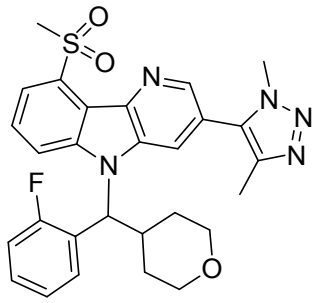
De acuerdo con un procedimiento análogo al

descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (R)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol y 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol. LCMS: RT = 1.617 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 532.2; (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (br. s., 1H), 8.23 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 3H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.49 (br. s., 1H), 3.22 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.30 (br. s., 3H), 1.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.55 (br. s., 6H), 1.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H).

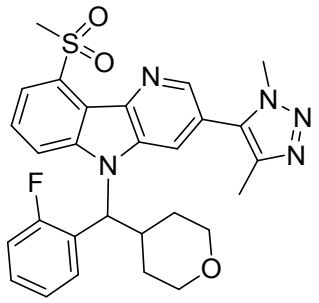
Ejemplos 115 y 116

5-{5-[(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metansulfonil-5H-

pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



enantiómero A, Ejemplo 115



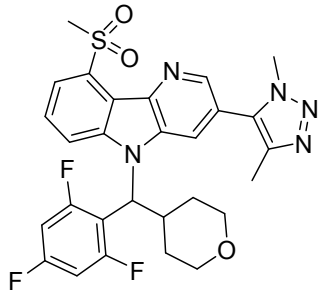
enantiómero B, Ejemplo 116

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol y 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtieron en 5-{5-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralcel OD-H, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 75 mL/min) para dar el enantiómero A (14.0 mg, 9%) y el enantiómero B (15.0 mg, 9%). Enantiómero A:RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.42 (br. s., 2 H), 8.21-8.14 (m, 1 H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.43-7.33 (m, 2 H), 7.12-7.03 (m, 1 H), 6.16 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.10-3.98 (m, 4 H), 3.85-3.77 (m, 4 H), 3.63 (dd, *J* = 10.0, 11.5 Hz, 1 H), 3.49-3.36 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.03-1.94 (m, 1 H), 1.76-1.62

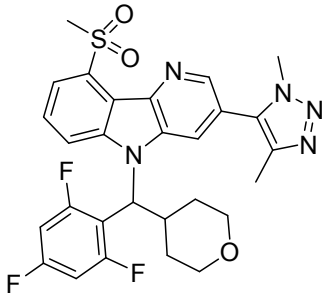
(m, 1 H), 1.45 (dt, *J* = 7.8, 12.4 Hz, 1 H), 0.92 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.863 min; MS (ES): m/z = 534.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). HPLC RT = 9.004 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 3.58 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT 6.18 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 117 y 118

5-{9-Metansulfonil-5-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



enantiómero A, Ejemplo 117



enantiómero B, Ejemplo 118

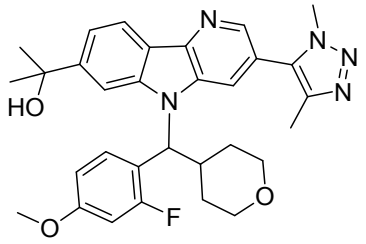
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-

b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,4,6-trifluorofenil)(oxan-4-il)metanol y 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtieron en 5-{9-metansulfonil-5-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralcel OD-H, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 75 mL/min) para dar el enantiómero A (13.0 mg, 8%) y el enantiómero B (13.0 mg, 8%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.47 (br. s., 1 H), 8.34 (br. s., 1 H), 8.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.93-7.82 (m, 1 H), 7.02 (t, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.22 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 4.05 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 3.86-3.76 (m, 4 H), 3.61-3.52 (m, 1 H), 3.46-3.36 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 1.77-1.63 (m, 1 H), 1.50-1.39 (m, 1 H), 1.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.898 min; MS (ES): m/z = 570.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). HPLC RT = 9.683 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 3.18 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en

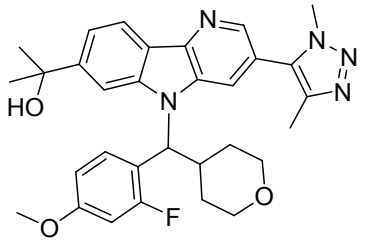
MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT 4.78 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 119 y 120

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(2-fluoro-4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 119



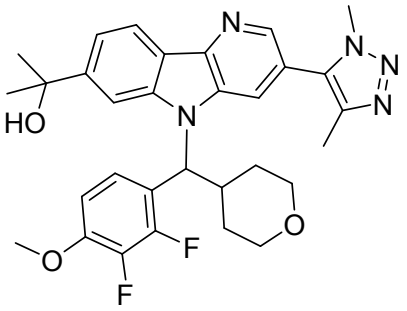
enantiómero B, Ejemplo 120

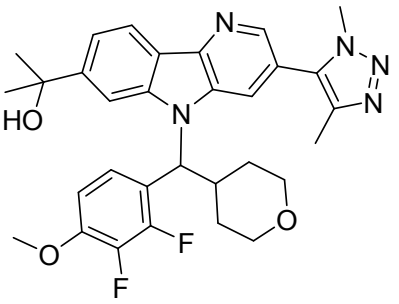
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2-fluoro-4-metoxifenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(2-fluoro-4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó usando SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 70 mL/min) para dar 2 enantiómeros. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 7.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.53-7.47 (m, 1 H), 6.89 (dd,

J = 2.0, 8.5 Hz, 1 H), 6.68 (dd, *J* = 2.5, 12.5 Hz, 1 H), 5.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.10-3.97 (m, 4 H), 3.86-3.75 (m, 4 H), 3.66-3.57 (m, 1 H), 3.43-3.36 (m, 2 H), 2.42-2.34 (m, 3 H), 1.95 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 1.72-1.60 (m, 7 H), 1.43 (dq, *J* = 4.5, 12.4 Hz, 1 H), 0.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.831 min; MS (ES): m/z = 544.4 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.114 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 2.20 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 3.40 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 121 y 122

2-{5-[(2,3-difluoro-4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





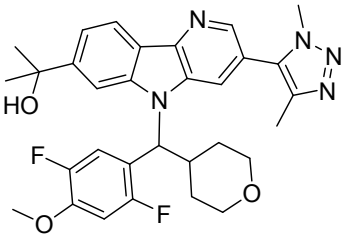
enantiómero A, Ejemplo 121 **enantiómero B, Ejemplo 122**

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,3-difluoro-4-metoxifenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 2-{5-[(2,3-difluoro-4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó usando SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 70 mL/min) para dar 2 enantiómeros. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (d, *J* = 1.51 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J* = 8.53 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 7.78 (t, *J* = 7.28 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H) 7.03 (t, *J* = 7.28 Hz, 1 H) 5.92 (d, *J* = 11.04 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.99 (d, *J* = 9.04 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.79 (d, *J* = 10.04 Hz, 1 H) 3.58 (t, *J* = 11.04 Hz, 1 H) 3.34-3.40 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 1.91 (d, *J* = 11.55 Hz, 1 H) 1.57-1.70 (m, 7 H) 1.37-1.46 (m, 1 H)

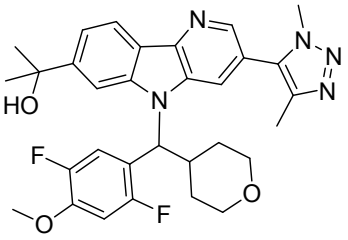
0.95 (d, *J* = 14.06 Hz, 1 H). LCMS: RT = 2.38 min; MS (ES): m/z = 560 [M-H]- (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 7.953 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 2.19 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 3.27 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 123 y 124

2-{5-[(2,5-difluoro-4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 123



enantiómero B, Ejemplo 124

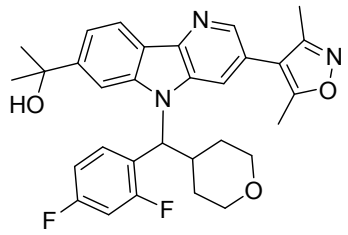
De acuerdo con un procedimiento análogo al

descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,5-difluoro-4-metoxifenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 2-{5-[(2,5-difluoro-4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó usando SFC prep quiral (columna: Lux Cellulose -4, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en metanol); flujo: 75 mL/min) para dar 2 enantiómeros. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (d, J = 1.51 Hz, 1 H) 8.34 (br. s., 1 H) 8.28 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.89 (dd, J = 12.05, 7.03 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J = 8.28, 1.25 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J = 11.55, 7.03 Hz, 1 H) 5.91 (d, J = 11.55 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.00 (d, J = 7.03 Hz, 1 H) 3.76-3.84 (m, 4 H) 3.60 (t, J = 10.79 Hz, 1 H) 3.35-3.41 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 1.83-1.93 (m, 1 H) 1.58-1.69 (m, 7 H) 1.43 (br. s., 1 H) 0.99 (d, J = 13.05 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.83 min; MS (ES): m/z = 562 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 7.953 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100% de

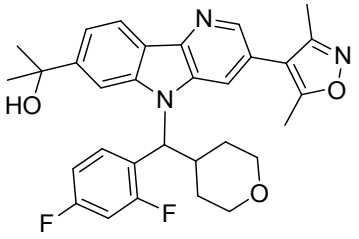
B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 6.70 min (columna: Lux Cellulose -4, 250 x 21 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en metanol); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 12.06 min (columna: Lux Cellulose -4, 250 x 21 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en metanol); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 125 y 126

2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 125



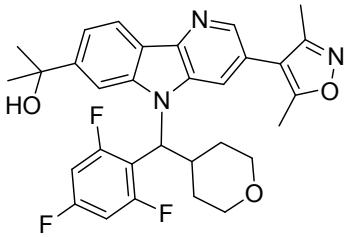
enantiómero B, Ejemplo 126

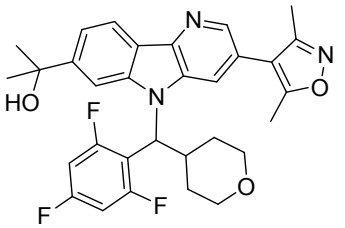
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato y (2,4-Difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtieron en 2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó usando SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/(0.25%

de DEA en MeOH); flujo: 70 mL/min) para dar 2 enantiómeros. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, d4-MeOH) δ 8.39 (m, 1H), 8.28-8.12 (m, 3H), 8.02 (m, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.33 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.64 (m, 1H), 1.43 (m, 1 H), 0.99 (m, 1H). LCMS: RT = 2.00 min; MS (ES): m/z = 532.5 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.530 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 4.06 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 4.87 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 127 y 128

2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





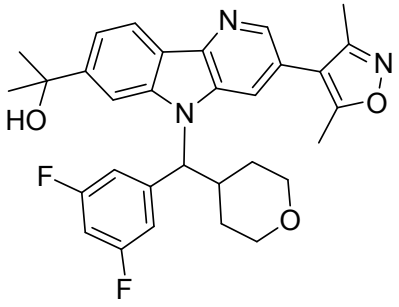
enantiómero A, Ejemplo 127 **enantiómero B, Ejemplo 128**

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo y (2,4,6-trifluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó usando SFC prep quiral (columna: Lux Cellulose -2, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/(0.25% de DEA en metanol); flujo: 60 mL/min) para dar 2 enantiómeros. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, d4-MeOH) δ 8.42 (m, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.67 (m, 8H), 1.41 (m, 1H), 1.16 (m, 1H). LCMS: RT = 2.01 min; MS (ES): m/z = 550.5 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4

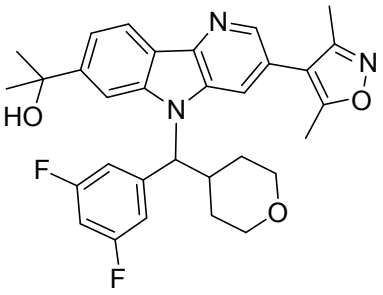
min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.529 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 7.40 min (columna: Lux Cellulose -2, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en metanol); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 8.59 min (columna: Lux Cellulose -2, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 129 y 130

2-{5-[(3,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 129



enantiómero B, Ejemplo 130

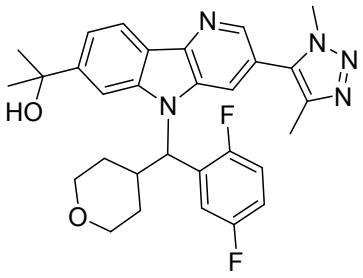
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 3-

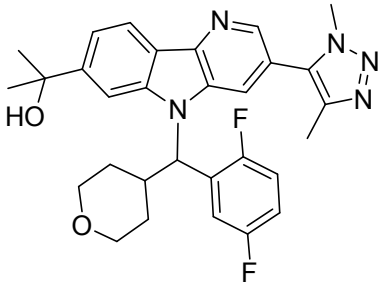
(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo y (3,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtieron en 2-{5-[(3,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó usando SFC prep quiral (columna: Lux Cellulose -2, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 65/35 CO_2/(0.25% de DEA en metanol); flujo: 60 mL/min) para dar 2 enantiómeros. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz , CD_3OD) δ 8.43-8.38 (m, 1 H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.54-7.48 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 6.96-6.87 (m, 1 H), 5.77 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.02 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.84 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.69-3.58 (m, 1 H), 3.48-3.36 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.92 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 1.70 (d, J = 4.0 Hz, 6 H), 1.67 (m, 1H), 1.43 (m, 1 H), 1.16 (d, J = 12.5 Hz, 1 H). LCMS: RT = 2.26 min; MS (ES): m/z = 532.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.948 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 3.79 min (columna: Lux Cellulose -2, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30

CO_2/(0.25% de DEA en metanol); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 4.67 min (columna: Lux Cellulose -2, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 131 y 132

2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 131 **enantiómero B, Ejemplo 132**

Etapa 1: 3-bromo-5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0.983 mmol) y (2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (449 mg, 1.97 mmol) en DCM (18 mL) se añadió trifenilfosfina (516 mg, 1.97 mmol) y DIAD (0.382 mL, 1.97 mmol) gota a gota durante el período de 2 min a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna instantánea de 24 g de gel de sílice)

usando a gradiente de 0 al 1% de MeOH/$CHCl_3$ durante 30 min. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico (10 mL) para dar 3-bromo-5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 37 %) en forma de un sólido blanco. LCMS: HPLC: RT = 1.21 min, MS (ES): m/z = 515, 517 $[M+H]^+$; (ACN/H_2O con NH_4OAc, Acquity BEH C18 1.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 3 min, longitud de onda = 220 nm).

Etapa 2: 5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una solución agitada de 3-bromo-5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (0.400 g, 0.287 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (0.122 g, 0.316 mmol) en DMF (1.5 ml) se purgó bajo una corriente de nitrógeno durante varios min. A la mezcla se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0.022 g, 0.0190 mmol), yoduro de cobre (I) (8.20 mg, 0.0430 mmol) y Et_3N (0.0800 mL, 0.574 mmol) y la mezcla se calentó hasta 95 °C durante 2 h en un microondas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2) y los extractos se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO, sílice adsorbido, columna

instantánea de 12 g, 0 al 1.5% de MeOH/$CHCl_3$ durante 30 min). Las fracciones que contienen el producto se concentraron para dar 5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (0.100 g, 0.188 mmol, 66 %) en forma de un sólido blanco. LCMS: HPLC: RT = 1.04 min, MS (ES): m/z = 532 $[M+H]^+$; (ACN/H_2O con NH_4OAc, Acquity BEH C18 1.7 *µm* (50 x 2.1) mm, gradiente = 3 min, longitud de onda = 220 nm).

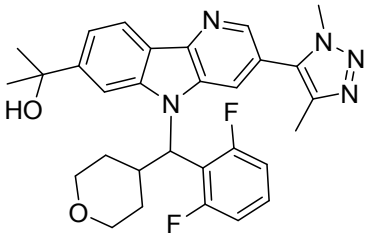
Etapa 3: 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

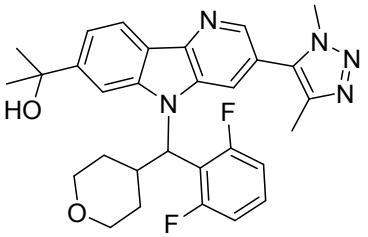
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 para la síntesis de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)(^{2}H)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtió en 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico en forma de un sólido blanco, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 70 mL/min) para dar el enantiómero A (20.0 mg, 20%) y el enantiómero B (16.0 mg, 16%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, *J* =

2.0 Hz, 1 H), 8.37 (br. s., 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.98-7.88 (m, 1 H), 7.54-7.46 (m, 1 H), 7.14-7.05 (m, 2 H), 5.98 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 4.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.81 (br. s., 1 H), 3.66-3.57 (m, 1 H), 3.43-3.34 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.90 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H), 1.70-1.61 (m, 7 H), 1.43 (dt, *J* = 7.8, 12.4 Hz, 1 H), 1.00 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.822 min; MS (ES): m/z = 532.5 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.178 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 8.76 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 8.17 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 133 y 134

2-{5-[(2,6-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





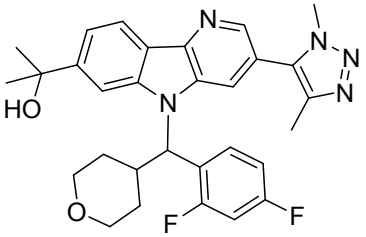
enantiómero A, Ejemplo 133 **enantiómero B, Ejemplo 134**

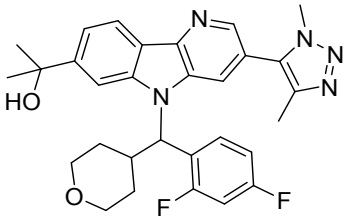
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,6-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 2-{5-[(2,6-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 60 mL/min) para dar el enantiómero A (30.0 mg, 22%) y el enantiómero B (30.0 mg, 22%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50-8.51 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H).7.39-7.43 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.09-6.12 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.82-1.85 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.31-1.46 (m, 2H), 1.23-1.31 (m, 1H), 1.08-1.12 (m, 1H). LCMS: RT = 2.43 min; MS (ES): m/z = 532.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.053 min

(columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 7.83 min (columna: Lux Cellulose 2, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 9.03 min (columna: Lux Cellulose 2, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 135 y 136

2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





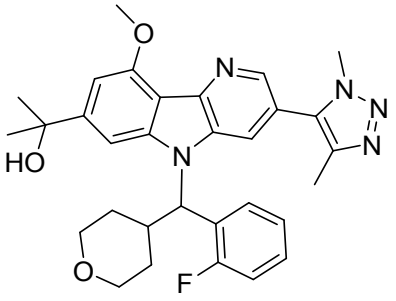
enantiómero A, Ejemplo 135 **enantiómero B, Ejemplo 136**

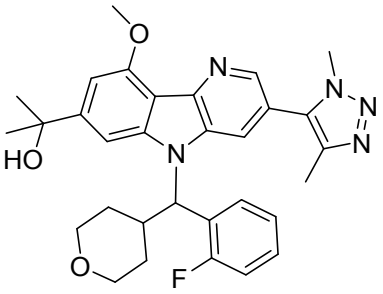
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,4-Difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Lux Cellulose 4, 250 x

21.5 mm, 5 µm; fase móvil: 65/35 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 70 mL/min)) para dar el enantiómero A (26.0 mg, 8%) y el enantiómero B (20.0 mg, 6%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8.46 (m, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.95 (d, J 11.2 Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.95 (m, 1H). LCMS: RT = 1.84 min; MS (ES): m/z = 532.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.301 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 4.32 min (columna: Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 65/35 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 9.15 min (columna: Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 65/35 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 137 y 138

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





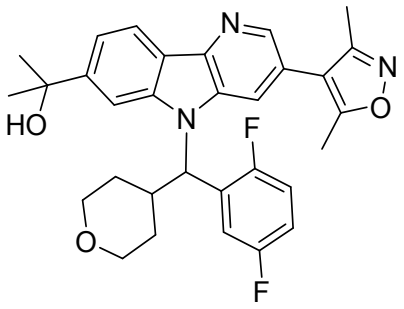
enantiómero A, Ejemplo 137 **enantiómero B, Ejemplo 138**

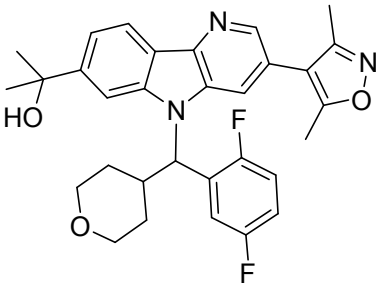
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol y 3-bromo-9-metoxil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtieron en 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 60 mL/min) para dar el enantiómero A (30.0 mg, 22%) y el enantiómero B (30.0 mg, 22%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.4 (s, 1 H), 8.3 (br. s., 1 H), 8.1 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 7.3-7.4 (m, 2 H), 7.0-7.1 (m, 2 H), 6.0 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.1 (s, 3 H), 4.0-4.1 (m, 4 H), 3.8 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1 H), 3.6-3.7 (m, 1 H), 3.4 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.4 (s, 3 H), 1.9 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H), 1.6-1.7 (m, 7 H), 1.4 (qd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 1 H), 1.0 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.76 min ; MS (ES): m/z = 544.4 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con

$HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 7.960 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 1.90 min (columna: Chiral OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 2.90 min (columna: Chiral OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 139 y 140

2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 139 **enantiómero B, Ejemplo 140**

Etapa 1: 3-bromo-5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A una mezcla de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-

carboxilato de metilo (300 mg, 0.983 mmol) y (2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (449 mg, 1.97 mmol) en DCM (18 mL) se añadió trifenilfosfina (516 mg, 1.97 mmol) y DIAD (0.382 mL, 1.97 mmol) gota a gota durante el período de 2 min a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna instantánea de 24 g de gel de sílice, 0 al 1% de MeOH/$CHCl_3$ durante 30 min). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico (10 mL) para dar 3-bromo-5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (250 mg, 49 %) en forma de un sólido blanco. LCMS: HPLC: RT = 1.19 min, MS (ES): m/z = 515, 517 $[M+H]^+$; (ACN/H_2O con NH_4OAc, Acquity BEH C18 1.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 3 min, longitud de onda = 220 nm).

Etapa 2: 5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0.388 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (130 mg, 0.582 mmol), K_2CO_3 (161 mg, 1.16 mmol),

aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (31.7 mg, 0.0390 mmol), 1,4-dioxano (6.5 mL) y agua (1.3 mL) en un vial se purgó con una corriente de argón durante 5 min. El vial se tapó con un septo, se evacuó y se llenó con argón y luego se calentó hasta 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con EtOAc (45 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y el producto crudo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice usando una ISCO (gel de sílice, columna instantánea de 12 g, 0 al 2% de MeOH/$CHCl_3$ durante 30 min) para dar 5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0.376 mmol, 97 %) en forma de un líquido amarillo. LCMS: RT = 0.96 min; MS (ES): m/z = 532 $[M+1]^+$ (ACN/H_2O con NH_4OAc, Acquity BEH C18 1.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 3 min, longitud de onda = 220 nm).

Etapa 3: 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

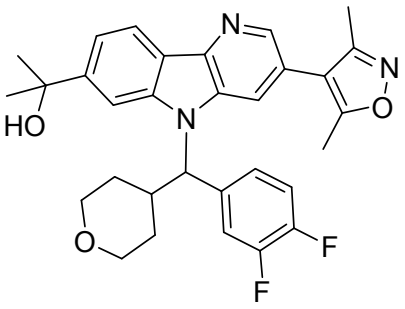
Una solución agitada de 5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 0.282 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se enfrió hasta -20 °C y se trató con bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 0.470 mL, 1.41 mmol) con jeringa y una vez

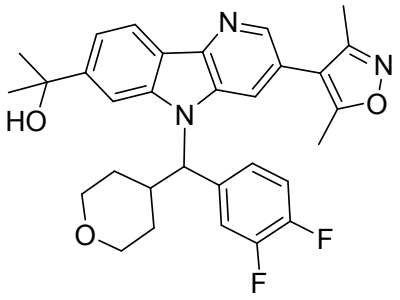
completada la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante un período de 5 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se neutralizó con NH_4Cl saturada acuosa (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). El extracto se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep (columna: Sunfire C18(250X30* 7u) fase móvil A: 10 mm NH_4OAc en agua, fase móvil B: solubilidad de ACN : MEOH+THF, flujo: 30 mL/min) para dar 2-{5-((2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico (100 mg, 0.184 mmol, 65 %) en forma de un sólido blanco, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 85/15 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 60 mL/min) para dar el enantiómero A (40 mg, 26%) y el enantiómero B (40 mg, 26%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.20 (br. s., 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 1.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.13-7.05 (m, 2 H), 5.95 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 4.00 (dd, *J* = 2.8, 11.5 Hz, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 3.0, 11.8 Hz, 1 H), 3.67-3.56 (m, 1 H), 3.43-3.34 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.92 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 1.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 7 H), 1.42 (dd, *J* = 4.3, 12.5 Hz, 1 H), 0.98 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.99 min; MS (ES): m/z = 532.4 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1)

mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.487 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 3.67 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 4.38 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 141 y 142

2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





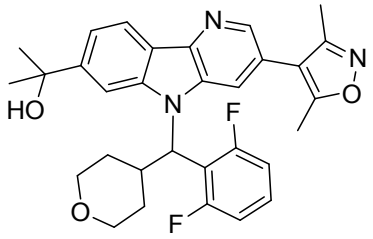
enantiómero A, Ejemplo 141 **enantiómero B, Ejemplo 142**

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (3,4-Difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 2-{5-[(3,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-

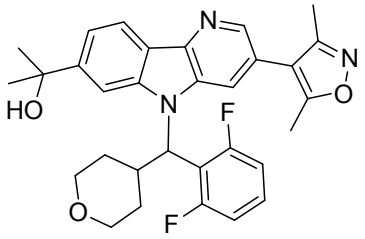
5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico (90.0 mg, 49 %), que se separó por SFC prep quiral (columna: Lux Cellulose 4, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 65/35 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 60 mL/min) para dar el enantiómero A (25.0 mg, 14%) y el enantiómero B (23.0 mg, 13%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.68-7.57 (m, 1 H), 7.52-7.39 (m, 2 H), 7.24 (td, *J* = 8.5, 10.5 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.06-3.95 (m, 1 H), 3.89-3.78 (m, 1 H), 3.66-3.55 (m, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.92 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 1.68 (d, *J* = 3.5 Hz, 6 H), 1.65-1.58 (m, 1 H), 1.45-1.34 (m, 1 H), 1.16-1.07 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H). LCMS: RT = 2.05 min; MS (ES): m/z = 532.4 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.911 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 3.36 min (columna: Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 55/45 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 3.89 min (columna: Lux Cellulose 4, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 55/45 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 143 y 144

2-{5-[(2,6-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 143



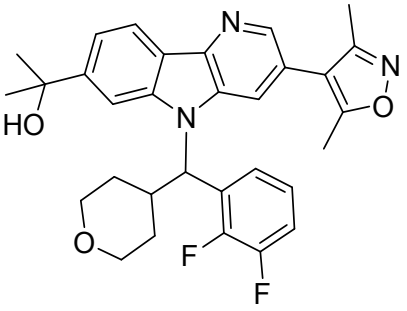
enantiómero B, Ejemplo 144

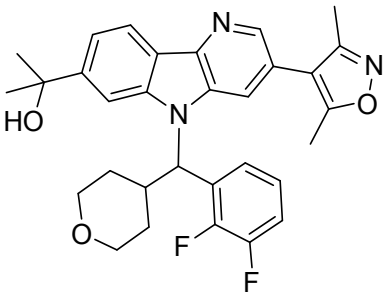
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,6-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 2-{5-[(2,6-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralcel OD-H, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 70 mL/min) para dar el enantiómero A (7.00 mg, 9%) y el enantiómero B (6.00 mg, 7%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.29-8.20 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 7.55-7.50 (m, 1 H), 7.45-7.35 (m, 1 H), 7.09-7.02 (m, 2 H), 6.07 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.03 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.81 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.61-3.50 (m, 1 H), 3.45-3.35 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.83 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 1.66 (s, 6H), 1.72-1.62 (m, 1 H), 1.42 (m, 1 H), 1.06 (d, J = 13.1 Hz, 1 H). LCMS: RT = 1.85 min; MS (ES):

m/z = 532.4 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.403 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 2.62 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 55/45 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 3.66 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 55/45 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 145 y 146

2-{5-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 145 **enantiómero B, Ejemplo 146**

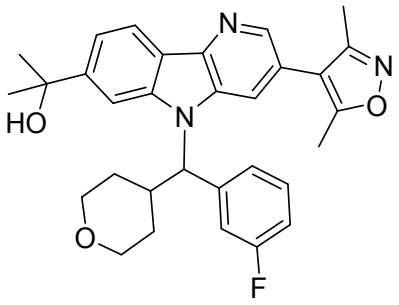
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2,3-difluorofenil)(tetrahidro-2H-

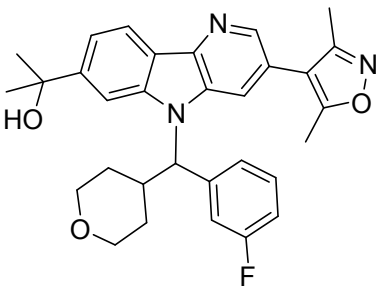
piran-4-il)metanol se convirtió en 2-{5-[(2,3-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralcel OD-H, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 70 mL/min) para dar el enantiómero A (52.0 mg, 30%) y el enantiómero B (54.0 mg, 31%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H), 6.00 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 3.20, 11.00 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 2.80, 11.40 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 11.60, Hz, 1H), 3.33-3.40 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.89-2.04 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 7H), 1.37-1.47 (m, 1H), 0.97 (d, J = 12.80 Hz, 1H). LCMS: RT = 2.013 min; MS (ES): m/z = 532.5 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.534 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 2.38 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 55/45 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 2.96 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil:

55/45 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 147 y 148

2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





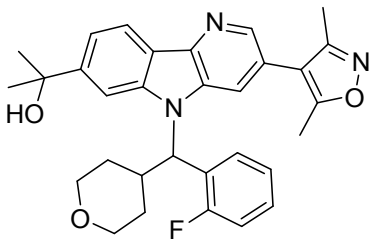
enantiómero A, Ejemplo 147 **enantiómero B, Ejemplo 148**

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (3-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico (110 mg, 48 %), que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralcel OD-H, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 65/35 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 60 mL/min) para dar el enantiómero A (30.0 mg, 13%) y el enantiómero B (30.0 mg, 13%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.51-7.31 (m, 4 H), 7.06-6.98 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.04-3.97 (m, 1 H), 3.82 (dd, J = 2.5, 11.5 Hz, 1 H), 3.66-3.56 (m, 1 H), 3.47-3.40 (m, 2 H),

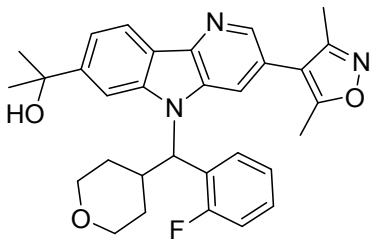
2.49 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.94 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 1.68 (d, J = 3.0 Hz, 6 H), 1.65-1.59 (m, 1 H), 1.46-1.38 (m, 1 H), 1.16-1.08 (m, 1 H). LCMS: RT = 2.02 min; MS (ES): m/z = 514.4 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.511 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 3.28 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 65/35 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 5.06 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 65/35 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplos 149 y 150

2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 149



enantiómero B, Ejemplo 150

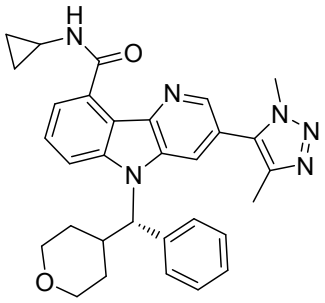
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 2-{5-[(2,5-difluorofenil)(tetrahidro-2H-

piran-4-il)metil]-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, (2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se convirtió en 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico (70.0 mg, 70 %), que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiralcel OD-H, 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 70 mL/min) para dar el enantiómero A (35.0 mg, 34%) y el enantiómero B (35.0 mg, 34%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34-8.35 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02-8.09 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 5.94-5.97 (m, 1H), 3.97-3.98 (m, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.30-3.39 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.88-1.93 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 7H), 1.39-1.43 (m, 1H), 0.95-0.98 (m, 1H). LCMS: RT = 2.28 min ; MS (ES): m/z = 514.2 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 8.068 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10–100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 2.25 min (columna: Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 55/45 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 3.59 min (columna:

Chiralcel OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 55/45 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 3 mL/min).

Ejemplo 151

N-Ciclopropil-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxamida



Etapa 1: 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo

En un vial de 40 mL se añadió una mezcla de 2,5-dibromo-3-nitropiridina (2.00 g, 7.09 mmol), ácido (2-(metoxicarbonil)fenil)borónico (1.41 g, 7.80 mmol) y fosfato tripotásico acuoso 2 M (7.09 mL, 14.2 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla de reacción se purgó bajo una corriente de nitrógeno durante varios min. La mezcla luego se trató con aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.290 g, 0.355 mmol), se tapó con un septo, se evacuó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla de reacción luego se calentó en un bloque de calentamiento a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un

residuo oscuro. El material se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 80 g de gel de sílice) y se eluyó con en un gradiente de EtOAc/hexano (10–50%) para dar 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo (1.10 g, 3.26 mmol, 46 %) en forma de un residuo amarillo claro que lentamente se solidificó. LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA; LCMS: RT = 0.92 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 337.0, 339.0.

Etapa 2: 3-Bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato

Una solución de 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo (1.00 g, 2.97 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1.35 g, 3.26 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 mL) se selló en un vial grande de 20 mL y se calentó en un bloque de calentamiento a 155 °C durante la noche. El solvente se removió a alto vacío para dar un residuo oscuro, que se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 80 g de gel de sílice) y se eluyó con un gradiente de EtOAc/hexano (20–50%) para dar 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de metilo (220 mg, 0.721 mmol, 24 %). LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A:

H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.60 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 305.0, 307.0. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (br. s., 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 4.12 (s, 3H).

Etapa 3: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de metilo

Una solución de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de metilo (220 mg, 0.721 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (334 mg, 0.865 mmol), yoduro de cobre (I) (27.5 mg, 0.144 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (83.0 mg, 0.0720 mmol), TEA (0.201 mL, 1.44 mmol) y DMF (5 mL) en un vial de 20 mL se tapó y se calentó en un bloque de calentamiento a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4OH (ac) y agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 40 g de gel de sílice) y se eluyó con un gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$ (0–10%) para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de metilo (70.0 mg, 0.218 mmol, 30 %). LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.56 min; (ES): m/z

$(M+H)^+$ = 322.2.

Etapa 4. 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de (S)-metilo

Una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de metilo (70.0 mg, 0.218 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (84.0 mg, 0.436 mmol) y trifenilfosfina (114 mg, 0.436 mmol) en diclorometano (4 mL) se trató gota a gota con DIAD (0.0850 mL, 0.436 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El material se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice usando una ISCO Companion (columna de 40 g de gel de sílice) y se eluyó con un gradiente de MeOH/CH_2Cl_2 (0–10%). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y las sustancias volátiles se eliminaron para dar un aceite amarillo, que se purificó una segunda vez en una ISCO Companion (columna de 24 g de gel de sílice) y se eluyó con acetato de etilo para dar de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de (S)-metilo (35.0 mg, 35 %). LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA; LCMS: RT = 0.74 min;

(ES): m/z $(M+H)^+$ = 496.3. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 5.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.30 (br. s., 3H), 1.73 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

Etapa 5: N-Ciclopropil-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxamida

Una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxilato de (S)-metilo (35.0 mg, 0.0710 mmol) en metanol (2 mL) se trató con NaOH 1 N (0.706 mL, 0.706 mmol) y la solución amarillo claro se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en un evaporador rotativo para obtener un residuo sólido. Esto se trató con HCl 1 N y se disolvió en 2 mL de metanol y la solución se concentró en un evaporador rotativo para dar de ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxílico (34.0 mg, 0.0710 mmol) en forma de un sólido blanco, que se usó sin purificación. LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 ml/min. Solvente A:

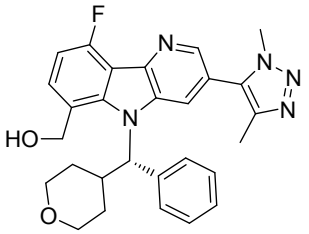
H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.80 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 482.3.

Una solución de ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxílico (34.0 mg, 0.0710 mmol) en DMF (2 mL) se trató con EDC (27.1 mg, 0.141 mmol), HOBT (21.6 mg, 0.141 mmol) y luego con ciclopropilamina (20.2 mg, 0.353 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con agua y se concentraron. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15–55% de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 min a 55% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar N-ciclopropil-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-carboxamida (6.00 mg, 16%). LCMS: RT = 1.72 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 521.3 (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil

B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.68 (br. s., 1H), 8.64-8.36 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 5.99 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 3H), 3.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.25 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.07 (td, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 2.31 (br. s., 3H), 1.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 0.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.73 (br. s., 2H).

Ejemplo 152

[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-6-il]metanol



Etapa 1: 3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 2,5-dibromo-3-nitropiridina (705 mg, 2.50 mmol) y ácido (2-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)borónico (495 mg, 2.50 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) en un vial de

20 mL se purgó bajo una corriente de nitrógeno y luego se trató con fosfato tripotásico acuoso 2 M (3.75 mL, 7.50 mmol) (sólidos formados) y luego con aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (204 mg, 0.250 mmol). El vial se tapó con un septo, se evacuó y se purgó con nitrógeno 3 veces antes de calentar la mezcla de reacción en un bloque de calentamiento hasta 80 °C. Nota - los sólidos se disolvieron gradualmente bajo calentamiento. Después de 3 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un residuo oscuro. El material se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 80 g de gel de sílice) y se eluyó con gradiente de EtOAc/hexano (10–40%) para dar 3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-4-fluorobenzoato de metilo (507 mg, 1.43 mmol, 57 %) en forma de un sólido cristalino blanco. LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.99 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 355.0, 356.9. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 8.18 (ddd, *J* = 8.7, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.7, 8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

Etapa 2: 3-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-4-fluorobenzoato de metilo (500 mg, 1.41 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (701 mg, 1.76 mmol) en 1,2-diclorobenceno (5 mL) se tapó en un vial de 20 mL y se calentó en un bloque de calentamiento a 170 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se removió del bloque de calentamiento y la mezcla oscura se transfirió a un recipiente de base redonda y se concentró a alto vacío. El residuo negro resultante se disolvió en DCM y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 40 g de gel de sílice) y se eluyó con gradiente de EtOAc/hexano (15–50%) para dar 3-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de metilo (170 mg, 0.526 mmol, 37 %) en forma de un sólido blanco. LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.93 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 323.0, 325.0.

Etapa 3: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de metilo

En un vial de 20 mL se añadió una mezcla de 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (264 mg,

0.684 mmol), 3-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de metilo (170 mg, 0.526 mmol), yoduro de cobre (I) (20.0 mg, 0.105 mmol) y TEA (0.147 mL, 1.05 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla se purgó bajo una corriente de nitrógeno. Luego se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (60.8 mg, 0.0530 mmol) y se tapó con un septo. El vial y se evacuó y se purgó con nitrógeno 3 veces y luego la mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 95 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua e hidróxido de amonio acuoso y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y las sustancias volátiles se eliminaron. El residuo resultante se disolvió en DCM y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 24 g de gel de sílice) y se eluyó con acetato de etilo para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de metilo (160 mg, 0.292 mmol, 56 %) en forma de un sólido blanquecino. LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.75 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 340.1.

Etapa 4. 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-

pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de (S)-metilo

En un vial de 20 mL se añadió 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de metilo (160 mg, 0.472 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (181 mg, 0.943 mmol) y diclorometano (6 mL) y la mezcla de reacción luego se trató con trifenilfosfina (247 mg, 0.943 mmol) y se trató gota a gota con DIAD (0.183 mL, 0.943 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó usando una ISCO Companion (columna de 40 g de gel de sílice) con acetato de etilo para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de (S)-metilo (150 mg, 60 %) en forma de un sólido blanco. LCMS4: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA. LCMS: RT = 0.92 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 514.2.

Etapa 5: [3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-6-il]metanol

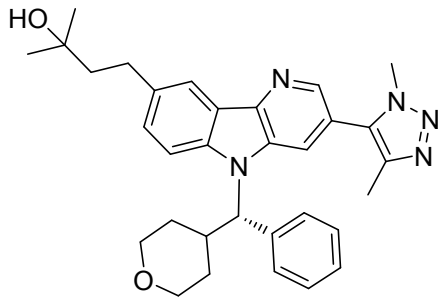
Una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-

5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de (S)-metilo (40.0 mg, 0.0780 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) en un vial de 20 mL se enfrió en un baño de hielo y se trató con $LiAlH_4$ sólido (5.91 mg, 0.156 mmol) y la mezcla se agitó en el baño. Después de 1 h, se añadió más $LiAlH_4$ (5.91 mg, 0.156 mmol). Después de 2 h, la mezcla se neutralizó con cloruro de amonio saturada acuosa y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un sólido blanco. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15–55% de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 min a 55% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar [3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-6-il]metanol (8.00 mg, 20 %). LCMS: RT 1.39 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 486.2 (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato

de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.10-5.04 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 2H), 0.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H).

Ejemplo 153

4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2-metilbutan-2-ol



Etapa 1: 3-(3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)propanoato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-4-fluorobenzoato de metilo, 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1084 mg, 3.85 mmol) y ácido (3-(3-metoxi-3-

oxopropil)fenil)borónico (800 mg, 3.85 mmol) se convirtieron en 3-(3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)propanoato de metilo (700 mg, 1.92 mmol, 50 %) en forma de un aceite espeso de color amarillo claro. LCMS: RT = 1.00 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 365.0, 367.0. (LCMS: Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H).

Etapa 2: 3-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-6-il)propanoato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 3-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de metilo, 3-(3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)propanoato de metilo (700 mg, 1.92 mmol) se convirtió en 3-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-6-il)propanoato de metilo (280 mg, 0.840 mmol, 44 %) en forma de sólido blanco. LCMS: RT = 0.83 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 333.0, 335.0 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (br. s., 1H), 8.60 (d, *J* = 2.0

Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H). También se obtuvo de la reacción el 3-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)propanoato de metilo isomérico (210 mg, 0.630 mmol, 33 %) en forma de un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.81-2.71 (m, 2H). LCMS: RT = 0.79 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 333.0, 335.0 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA).

Etapa 3: 3-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)propanoato de (S)-metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en las etapas 3 y 4 para la síntesis de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-6-carboxilato de (S)-metilo, 3-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)propanoato de metilo (210 mg, 0.630 mmol) se convirtió en 3-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)propanoato de (S)-metilo (33.0 mg,

18 %). LCMS: RT = 0.86 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 524.3 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2-98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 1H), 5.77 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 3H), 3.88 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.27 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.67 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 1H), 1.00 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

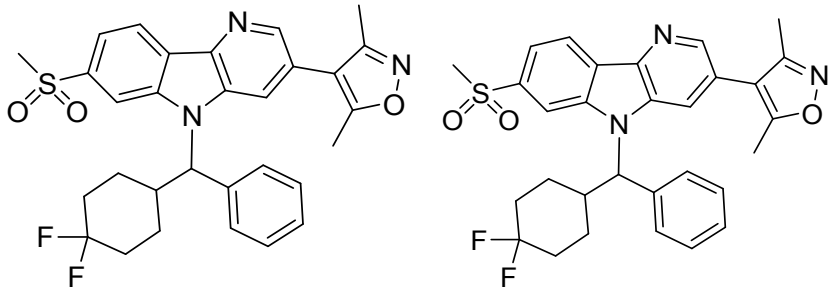
Etapa 4: 4-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2-metilbutan-2-ol

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de (S)-2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 3-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)propanoato de (S)-metilo se convirtió en 4-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2-metilbutan-2-ol. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (d,

J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 1H), 5.76 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 3H), 3.88 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.27 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.67 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.75 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 524.35 (LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0–100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min).

Ejemplos 154 y 155

4-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol



enantiómero A, Ejemplo 154 **enantiómero B, Ejemplo 155**

Etapa 1: 3-Bromo-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-7-(metilsulfonil)-5H-

pirido[3,2-b]indol

En un vial de 20 mL se añadió una mezcla de 3-bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (300 mg, 0.923 mmol), (4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanol (417 mg, 1.85 mmol) y trifenilfosfina (484 mg, 1.85 mmol) y diclorometano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente mientras se trataba gota a gota con DIAD (0.359 mL, 1.85 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente. La suspensión gradualmente se volvió una solución durante la adición. Después de 5 h, la mezcla se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice, usando una ISCO Companion (columna de gel de sílice de 120 g) y se eluyó con un gradiente de EtOAc/hexano (20–0%) para dar 3-bromo-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (492 mg, 0.922 mmol, 100 %). LCMS: RT = 1.06 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 533.0, 535.0. (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2–98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA).

Etapa 2: 4-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol

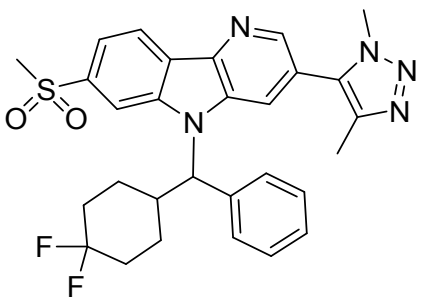
En un vial de (7.39 ml) 2 dracmas se añadió una mezcla de 3-bromo-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (150 mg, 0.281 mmol),

3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (94.0 mg, 0.422 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (34.4 mg, 0.0420 mmol), fosfato tripotásico acuoso 2 M (0.422 mL, 0.844 mmol) y tetrahidrofurano (3 mL). La mezcla se purgó con una corriente de nitrógeno. El vial se tapó y se calentó en un bloque de calentamiento a 90 °C 3 h. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-100% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 4-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol racémico, que se separó por HPLC prep quiral (Chiralcel OD 20x250 mm 20 mL/min 15% EtOH/0.5% de DEA en Heptano) para dar el enantiómero A (5.00 mg, 3 %) y el enantiómero B (4.00 mg, 3%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br. s., 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.38 (br. s., 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H),

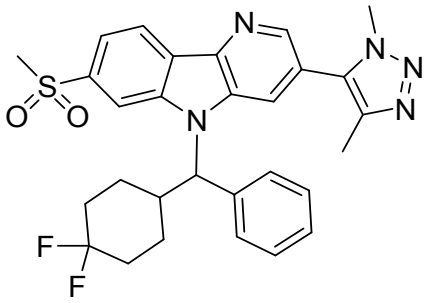
2.17-1.97 (m, 3H), 1.92 (br. s., 2H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.64 (br. s., 1H), 1.37 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.28-1.13 (m, 1H). LCMS: RT = 1.98 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 550.1 (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min). Chiral HPLC: RT = 11.761 min (columna: Chiralcel OD 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 20% Etanol (0.1 % de DEA) en Heptano (0.1 5 DEA); flujo: 1 mL/min). Enantiómero A: Chiral HPLC: RT = 13.669 min(columna: Chiralcel OD 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 20% Etanol (0.1 % de DEA) en heptano (0.1 5 DEA); flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 156 y 157

5-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



enantiómero A, Ejemplo 156



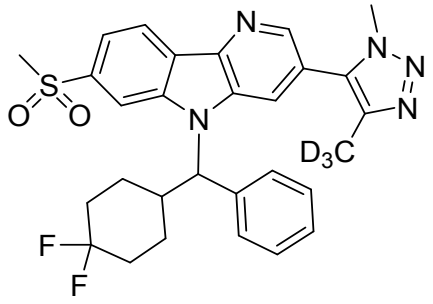
enantiómero B, Ejemplo 157

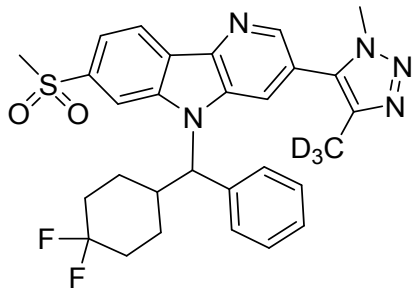
En un vial de (7.39 ml) 2 dracmas se añadió una mezcla de 3-bromo-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (150 mg, 0.281 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (163 mg, 0.422 mmol), yoduro de cobre (I) (10.7 mg, 0.0560 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (32.5 mg, 0.0280 mmol) y DMF (2 mL). La mezcla se trató con Et_3N (0.118 mL, 0.844 mmol) y se purgó con una corriente de nitrógeno. El vial se tapó y se calentó en un bloque de calentamiento a 90 °C durante 4 h y se filtró a través de un filtro de membrana de nylon de 0.45 um y el material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. El material luego se purificó en SFC prep quiral (columna: Chiral ID 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 85 mL/min) para dar 5-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol enantiómero A (20.0 mg, 13%) y el enantiómero B (20.0 mg 13 %). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (br. s.,

1H), 8.67 (s, 1H), 8.58-8.53 (m, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.39 (br. s., 3H), 2.30 (s, 3H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.91 (br. s., 2H), 1.83-1.53 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.23 (br. s., 1H). LCMS: RT = 1.742 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 550.15 (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min). SFC quiral RT = 7.50 min (columna: Chiralcel ID 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 8.50 min (columna: Chiralcel ID 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 158 y 159

5-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol





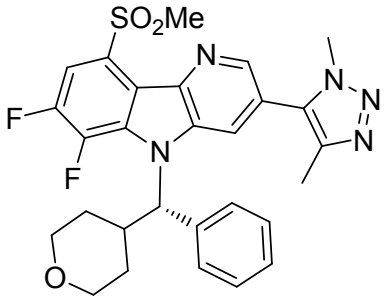
enantiómero A, Ejemplo 158 **enantiómero B, Ejemplo 159**

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 5-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, se convirtieron 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol y 3-bromo-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol, después de SFC prep quiral (columna: Chiral ID 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 85 mL/min), en 5-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol enantiómero A (16.0 mg, 10%) y el enantiómero B (17.0 mg 11 %). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59-8.52 (m, 1H), 8.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 6.06 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.91 (br. s., 2H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.23 (br. s., 1H). LCMS:

RT = 1.736 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 553.10 (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min). SFC quiral RT = 7.50 min (columna: Chiralcel ID 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 8.50 min (columna: Chiralcel ID 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplo 160

5-{6,7-Difluoro-9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: (2-Bromo-4,5-difluorofenil)(metil)sulfano

En un vial de 40 mL, una solución de 1-bromo-2,4,5-trifluorobenceno (2.00 g, 9.48 mmol) en DMSO (15 mL) se trató con NaSMe (3.32 g, 47.4 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de

reacción se diluyó con DCM y las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las sustancias volátiles se concentraron para dar (2-bromo-4,5-difluorofenil)(metil)sulfano (2.20 g, 98 %), que se usó sin ulterior purificación en la siguiente reacción. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). HPLC: RT = 2.756 min; (Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm (4 min grad) 0-100% de B. Tasa de flujo = 4 ml/min. Vol. ini. = 10 uL. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40 °C. Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: 90% de MeOH - 10 % de H_2O - 0.1 % de TFA).

Etapa 2: 1-Bromo-4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)benceno

Una solución de (2-bromo-4,5-difluorofenil)(metil)sulfano (2.20 g, 9.20 mmol) en 2-propanol (50 mL) en un recipiente de base redonda se trató con Oxone (11.3 g, 18.4 mmol) y la suspensión se agitó vigorosamente y se diluyó con un poco de agua para disolver un poco de los sólidos de Oxone para dar una suspensión lechosa blanca, que se agitó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en DCM y las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 1-bromo-4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)benceno (2.40 g, 8.85 mmol, 96 %) en forma de un sólido blanco. HPLC: RT = 1.362 min; (Chromolith ODS S5

4.6 x 50 mm (4 min grad) 0-100% de B. Tasa de flujo = 4 ml/min. Vol. ini. = 10 uL. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40 °C. Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: 90% de MeOH - 10 % de H_2O - 0.1 % de TFA). LCMS: RT = 0.79 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 270.8, 272.9. (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2-98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (dd, *J* = 7.1, 5.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H).

Etapa 3: 2-(4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

En un vial grande de 40 mL se añadió una mezcla de 1-bromo-4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)benceno (2.40 g, 8.85 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.70 g, 10.6 mmol), acetato de potasio (2.61 g, 26.6 mmol) y aducto de $PdCl_2$ (dppf)-CH_2Cl_2 (0.362 g, 0.443 mmol) en dioxano (20 mL). El vial se tapó y se calentó en bloque de calentamiento a 90 °C durante la noche. Se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo negro resultante se disolvió en DCM y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una columna ISCO Companion de 40 g de gel de sílice y se eluyó con en un gradiente de

EtOAc/hexano (50-100%) para dar 2-(4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.1 g, 6.60 mmol, 74.6 %) en forma de un residuo amarillo que solidificaba lentamente. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.58 (m, 2H), 3.25 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.41-1.37 (m, 12H). LCMS: RT = 0.54 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 237.1 (borónico) (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2-98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 ml/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA).

Etapa 4: 5-Bromo-2-(4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina

En un vial de 40 ml se añadió una mezcla de 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1.861 g, 6.60 mmol), 2-(4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.1 g, 6.60 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.404 g, 0.495 mmol) y fosfato tripotásico acuoso 2 molar (9.90 mL, 19.8 mmol) y la mezcla se purgó bajo una corriente de nitrógeno. El vial se tapó y se calentó en un bloque de calentamiento a 80 °C durante 3 h. Se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron para dar un residuo negro que se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una columna ISCO Companion de gel de sílice de 120 g y se eluyó con gradiente de CH_2Cl_2/EtOAc (0-50%)

para dar 5-bromo-2-(4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina (1.2 g, 3.05 mmol, 46.2 %) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS: RT = 0.90 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 392.7, 394.7. (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2-98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 ml/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA) RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H).

Etapa 5: 3-Bromo-6,7-difluoro-9-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Una solución de 5-bromo-2-(4,5-difluoro-2-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina (1.2 g, 3.05 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (1.459 g, 3.66 mmol) en 1,2-diclorobenceno (15 mL) en un vial de 40 mL se tapó y se calentó en un bloque de calentamiento a 170 °C durante 5 h. Los solventes se evaporaron en un evaporador rotativo con calentamiento a alto vacío y el residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de gel de sílice de 120 g) y se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/EtOAc (20-70%) para dar 3-bromo-6,7-difluoro-9-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (230 mg, 0.637 mmol, 21 %) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS: RT = 0.81 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ =

360.9, 362.9. (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2-98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H).

Etapa 6: (S)-3-Bromo-6,7-difluoro-9-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

En un recipiente de base redonda se añadió una suspensión de 3-bromo-6,7-difluoro-9-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (230 mg, 0.637 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (245 mg, 1.27 mmol) en diclorometano (6 mL) y la mezcla de reacción resultante se trató con trifenilfosfina (334 mg, 1.27 mmol) antes de la adición gota a gota de DIAD (0.248 mL, 1.27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 80 g de gel de sílice) y se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/EtOAc (0-100%) para dar (S)-3-bromo-6,7-difluoro-9-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (315 mg, 0.588 mmol, 92 %) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS: RT = 1.01 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ =

534.9, 536.9. (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2-98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA).

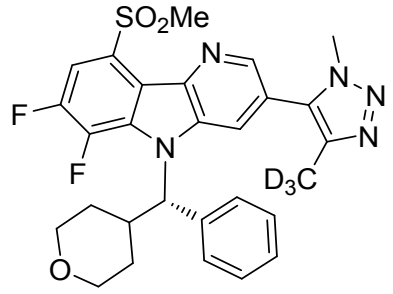
Etapa 7: 5-{6,7-Difluoro-9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

En un vial de 2 dracmas se añadió una mezcla de (S)-3-bromo-6,7-difluoro-9-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (30.0 mg, 0.0560 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (32.5 mg, 0.0840 mmol), yoduro de cobre (I) (2.13 mg, 0.0110 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (6.47 mg, 5.60 µmol) y TEA (0.0230 mL, 0.168 mmol) en DMF (1 mL). El vial se tapó y se calentó en un bloque de calentamiento a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con hidróxido de amonio y agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y las capas orgánicas se concentraron. El material se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 24 g de gel de sílice) y se eluyó con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y las sustancias volátiles se eliminaron para dar 15.0 mg de un sólido blanco. Este

material luego se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 5-{6,7-Difluoro-9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (5.10 mg, 16%). LCMS: RT = 1.605 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 552.10; (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.69 (br. s., 2H), 7.51 (br. s., 1H), 7.38 (br. s., 2H), 7.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 3.97-3.86 (m, 4H), 3.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.63-3.45 (m, 5H), 3.28 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.22 (br. s., 3H), 1.83 (br. s., 1H), 1.39 (br. s., 2H), 1.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H).

Ejemplo 161

5-{6,7-Difluoro-9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

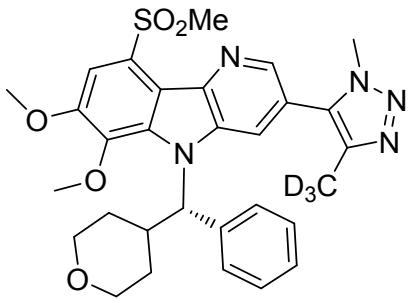


De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de 5-{6,7-Difluoro-9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, (S)-3-bromo-6,7-difluoro-9-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol y 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol se convirtieron en 5-{6,7-Difluoro-9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. LCMS: RT = 1.634 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 555.10; (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante

3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 7.71 (br. s., 2H), 7.52 (br. s., 1H), 7.38 (br. s., 2H), 7.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 4.01-3.85 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.60-3.41 (m, 5H), 3.34-3.22 (m, 1H), 1.81 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 2H), 1.05 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

Ejemplo 162

5-{9-Metansulfonil-6,7-dimetoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



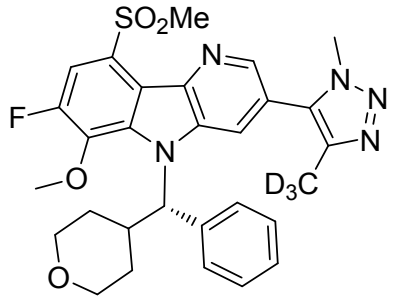
En un vial de 2 dracmas, una mezcla de 5-{6,7-Difluoro-9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(^{2}H)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (10.0 mg, 0.0180 mmol) y KOtBu (10.1 mg, 0.0900 mmol) en metanol (1 mL) se calentó en un bloque de calentamiento a 90 °C durante la noche. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Shield RP18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:

agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-100% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 5-{9-metansulfonil-6,7-dimetoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (4.40 mg, 40 %). LCMS: RT = 1.605 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 579.2 (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min). LCMS: RT = 0.81 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 579.2 (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2-98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.47 (br. s., 5H), 3.34 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.11 (d, *J* =

12.1 Hz, 1H).

Ejemplo 163

5-{7-Fluoro-9-metansulfonil-6-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

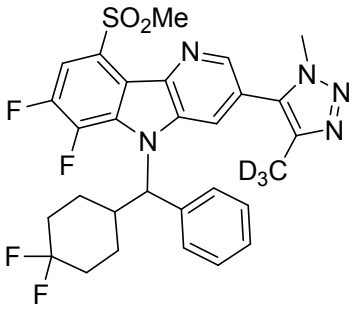


En un vial de 2 dracmas, una mezcla de 5-{6,7-Difluoro-9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (13.0 mg, 0.0230 mmol) y KOtBu (22.0 mg, 0.200 mmol) en metanol (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 11 días. La suspensión blanca resultante se diluyó con agua y HCl y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un sólido blanco. El material se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-65% de B durante 5 min, luego se mantuvo durante 20 min a 100% de B;

flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 5-{7-fluoro-9-metansulfonil-6-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (8.50 mg, 44%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 6.24 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.76 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.49 (s, 3 H), 3.33 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.50-1.36 (m, *J* = 12.1, 12.1 Hz, 2H), 1.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.696 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 567.1 (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min).

Ejemplo 164

5-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-6,7-difluoro-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (enantiómero A)



Etapa 1: 3-Bromo-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-6,7,9-trifluoro-5H-pirido[3,2-b]indol

En un vial de 20 mL se añadió una suspensión de 3-bromo-6,7,9-trifluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (400 mg, 1.33 mmol), (4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanol (601 mg, 2.66 mmol) y trifenilfosfina (697 mg, 2.66 mmol) y diclorometano (6 mL). La mezcla se agitó durante la adición gota a gota de DIAD (0.517 mL, 2.66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 80 g de gel de sílice) y se eluyó con en un gradiente de EtOAc/hexano (10-50%) para dar 3-bromo-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-6,7,9-trifluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (300 mg, 0.589 mmol, 44 %) en forma de un sólido blanco. LCMS: RT = 1.22 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 509.0, 511.0. (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2-98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1

% de TFA).

Etapa 2: 5-{-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-6,7,9-trifluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

En un vial de 20 mL se añadió una mezcla de 3-bromo-5-((4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil)-6,7,9-trifluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (300 mg, 0.589 mmol), 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (344 mg, 0.884 mmol), yoduro de cobre (I) (22.4 mg, 0.118 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (68.1 mg, 0.0590 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla se purgó bajo una corriente de nitrógeno durante algunos minutos y luego se añadió Et_3N (0.246 mL, 1.767 mmol) y el vial se tapó y se calentó en un bloque de calentamiento a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con hidróxido de amonio acuoso y agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El material se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice en una ISCO Companion (columna de 40 g de gel de sílice) y se eluyó con en un gradiente de EtOAc/hexano (50-100%) para dar 5-{-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-6,7,9-trifluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (230 mg, 0.435 mmol, 74%) en forma de un sólido blanco, que se separó por SFC prep quiral (Columna Whelk-O

R,R 25 X 3 cm, 5 µm; fase móvil: 85/15 CO_2/MeOH; flujo: 85 mL/min) para dar el enantiómero A (110 mg, 34%) y el enantiómero B (106 mg, 33%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 3H), 6.98 (ddd, J = 10.5, 9.0, 5.3 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, J = 8.4 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.27 (br. s., 1H), 0.91-0.84 (m, 1H). LCMS: RT = 1.09 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 529.2; (Waters Acquity SDS. Columna: BEH C18 2.1x50 mm 1.7u (1.6 min grad) 2-98 % de B. Tasa de flujo = 0.8 mL/min. Solvente A: H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: Acetonitrilo - 0.1 % de TFA). HPLC: RT = 3.468 min; (Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm (4 min grad) 0-100% de B. Tasa de flujo = 4 mL/min. Vol. ini. = 10 uL. Longitud de onda = 220. Temp. del horno = 40 °C Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O -0.1 % de TFA. Solvente B: 90% de MeOH - 10 % de H_2O - 0.1 % de TFA). HPLC: RT = 14.067 min; (Sunfire C18 3.5um, 3.0x150 mm: 95/5 a 5/95 H_2O/CH_3CN/0.05% de TFA, flujo = 5 mL/min, gradiente = 15 min, a 220 nm). SFC quiral RT = 12.219 min (columna: Whelk-O R,R, 250 x 21 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/ metanol; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 14.392 min (columna: Whelk-O R,R, 250 x 21 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/ Metanol; flujo: 2 mL/min).

Etapa 3: 5-{-[(4,4-

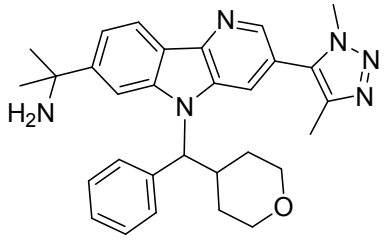
Difluorociclohexil)(fenil)metil]-6,7-difluoro-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol enantiómero A

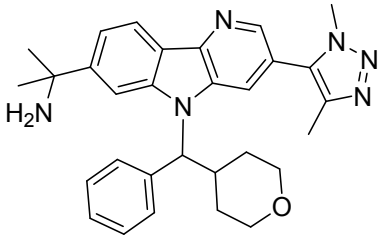
En un vial de 2 dracmas se añadió una mezcla de 5-{-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-6,7,9-trifluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-(^{2}H)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol enantiómero A (20.0 mg, 0.0380 mmol) y metansulfinato de sodio (38.0 mg, 0.372 mmol) en DMSO (1 mL) y el vial se tapó y se calentó en un bloque de calentamiento a 90 °C durante la noche. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-100% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 5-{-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-6,7,-difluoro-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol enantiómero A. (6.80 mg, 30 %). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) d 8.75 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 7.67 (br. s., 2H), 7.51 (br. s., 1H), 7.41-7.26 (m, 3H), 5.97 (br. s., 1H), 3.93 (br. s., 3H), 3.56 (br. s.,

3H), 2.14-1.89 (m, 5H), 1.87-1.67 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 3H). LCMS: RT = 1.93 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 589.1; (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min).

Ejemplos 165 y 166

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina





enantiómero A, Ejemplo 165 **enantiómero B, Ejemplo 166**

Etapa 1: 7-(2-Azidopropan-2-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Una mezcla de 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol (600 mg, 0.847 mmol) y TMS-N3 (0.281 mL, 2.12 mmol) en DCM (20 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.537 mL, 4.24 mmol) gota a gota durante el

período de 2 min. La mezcla se llevó lentamente hasta temperatura ambiente durante el período de 2 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con 25 mL de agua seguido por 25 mL de solución al 10% de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (50 mL x 2). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice para dar 7-(2-azidopropan-2-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (430 mg, 0.826 mmol, 84 %) en forma de un sólido blanco. LCMS: HPLC: RT = 1.10 min; MS (ES): m/z = 521 $[M+1]^+$ (ACN/H_2O con NH_4OAc, Acquity BEH C18 1.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 3 min, longitud de onda = 220 nm).

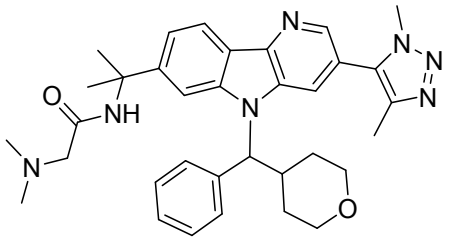
Etapa 2: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina

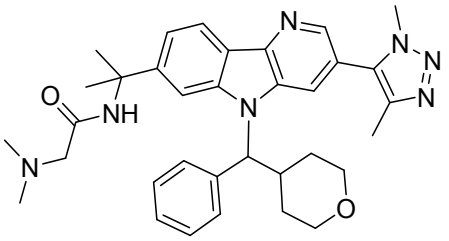
Una suspensión agitada de 7-(2-azidopropan-2-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.400 g, 0.768 mmol), MeOH (10 mL) y Pd/C (10% en carbono, 0.0400 g, 0.376 mmol) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo un balón de gas hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (50 mL) y el filtrado se concentró para dar 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-

[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina racémica (0.300 g, 0.607 mmol, 86 %) en forma de un sólido blanco, que se separó por SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 2.1 cm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 75 mL/min) para dar el enantiómero A y el enantiómero B. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.34-8.29 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.54 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.39-7.32 (m, 2 H), 7.30-7.22 (m, 1 H), 5.82 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.03-3.96 (m, 4 H), 3.82 (dd, J = 3.0, 11.5 Hz, 1 H), 3.66-3.57 (m, 1 H), 3.45-3.35 (m, 2 H), 2.33-2.29 (m, 3 H), 1.98 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 1.69-1.62 (m, 7 H), 1.45 (dd, J = 4.0, 13.1 Hz, 1 H), 1.07 (d, J = 12.0 Hz, 1 H). LCMS: HPLC: RT = 1.73 min MS (ES): m/z = 495.5 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (5 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). HPLC RT = 5.81 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 4.6 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 10-100% de B durante 15 min; flujo: 1 mL/min; detección: UV a 220 nm). SFC quiral RT = 2.41 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 3.65 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 167 y 168

N-{2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}-2-(dimetilamino)acetamida





enantiómero A, Ejemplo 167 **enantiómero B, Ejemplo 168**

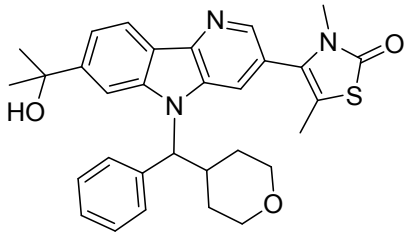
Una solución de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina (50.0 mg, 0.101 mmol) en DMF (1 mL) se trató con ácido 2-(dimetilamino)acético (13.6 mg, 0.131 mmol), Et_3N (0.0420 mL, 0.303 mmol) y HATU (50.0 mg, 0.131 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se neutralizó con 10 mL de agua y se extrajo con EtOAc (25 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep (columna: X bridge C18 (250 X19.5µ), fase móvil A= amortiguador :10 mm de acetato de amonio en H_2O, fase móvil B = ACN, flujo: 17 mL/min, grad: T % de B:0 /30, 10/ 60) para dar N-{2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}-2-(dimetilamino)acetamida racémica (35.0 mg, 0.0590 mmol, 49 %) en forma de un sólido de color blanco, que se separó por SFC

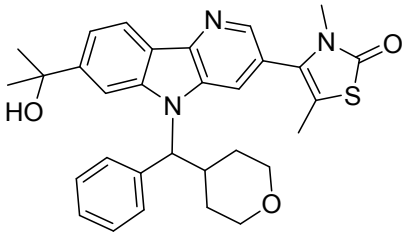
prep quiral (columna: Chiral OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min) para dar el enantiómero A y el enantiómero B. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8.44 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.40, Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 5.77 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 8.40, Hz, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.39-3.40 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.67-1.82 (m, 6H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.41-1.44 (m, 1H), 1.09 (d, J = 12.00 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.98 min, MS (ES): m/z=580.4 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); HPLC RT = 5.96 min (Sunfire C18 (4.6X150) mm, 3.5 micrones, fase móvil A:0.05% de TFA en agua :Acetonitrilo (95:5), fase móvil B:Acetonitrilo :0.05% de TFA en agua (95:5), flujo: 1 mL/min, longitud de onda = 220 nm); SFC quiral RT = 2.31 (Chiral OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 4.86 (Chiral OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 169 y 170

4-[7-(2-Hidroxipropan-2-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-3,5-dimetil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-

2-ona





enantiómero A, Ejemplo 169 **enantiómero B, Ejemplo 170**

Etapa 1: 3-(5-formil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (489 mg, 0.929 mmol), 4-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazole-5-carbaldehído (150 mg, 0.845 mmol) y fosfato tripotásico (2 M en agua, 1.27 ml, 2.53 mmol) en THF (10 mL) se purgó bajo una corriente de argón durante 5 min. Aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (69.0 mg, 0.0850 mmol) y el vial se tapó con un septo, se evacuó, se purgó con argón 3 veces y luego se calentó hasta 80 °C durante 2 h en un microondas. La reacción se neutralizó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (75 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (columna instantánea ISCO de 40 g, 0-2% MeOH/$CHCl_3$ durante 45 min) para dar 3-(5-formil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-

7-carboxilato de metilo. LCMS: RT = 1.17 min MS (ES): m/z = 542 $[M+1]^+$ (ACN/H_2O con NH_4OAc, Acquity BEH C18 1.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 3 min, longitud de onda = 220 nm).

Etapa 2: 3-(5-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una solución agitada de 3-(5-formil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0.369 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con $NaBH_4$ (18.2 mg, 0.480 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se neutralizó con NH_4Cl saturada acuosa (30 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 3-(5-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (180 mg, 0.331 mmol, 90 %) en forma de un sólido amarillo. LCMS: HPLC: RT = 1.03 min; MS (ES): m/z = 544 $[M+1]^+$ (ACN/H_2O con NH_4OAc, Acquity BEH C18 1.7 *µm* (50 x 2.1) mm, gradiente = 3 min, longitud de onda = 220 nm).

Etapa 3: 3-(3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A una solución agitada de 3-(5-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-

piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0.184 mmol) en DCM (10 mL) bajo N_2 (g) se añadió trietilsilano (0.147 ml, 0.920 mmol) seguido por TFA (10.0 mL, 130 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Los solventes se eliminaron al vacío, el residuo se neutralizó con agua helada, se alcalinizó con $NaHCO_3$ ac., (15 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 2). El extracto se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO gel de sílice columna instantánea de 12 g, 0-2% de MeOH/$CHCl_3$ durante 45 min) para dar 3-(3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (90.0 mg, 0.171 mmol, 93 %) en forma de un sólido amarillo. LCMS: HPLC: RT = 1.15 min; MS (ES): m/z = 528 $[M+1]^+$ (ACN/H_2O con NH_4OAc, Acquity BEH C18 1.7 µm (50 x 2.1) mm, gradiente = 3 min, longitud de onda = 220 nm).

Etapa 4: 4-[7-(2-Hidroxipropan-2-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-3,5-dimetil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-2-ona

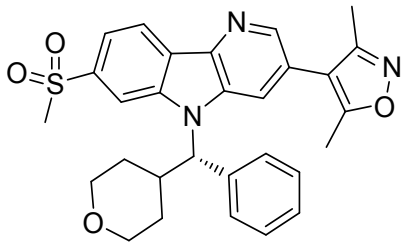
Una solución agitada de 3-(3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0.191 mmol) en tetrahidrofurano (0.7 mL) se enfrió hasta -20 °C y se trató con bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 0.316 mL, 0.948

mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante el período de 5 h. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturada acuosa (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC prep. (columna: Fenil X bridge (250 X19.5µ), fase móvil A : 10 mm de acetato de amonio en agua, fase móvil B: ACN, flujo: 17 mL/min, isocrático 0/30.10/60) para dar 4-[7-(2-hidroxipropan-2-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-3,5-dimetil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-2-ona racémica (45.0 mg, 0.0840 mmol, 37 %) en forma de un sólido blanco, que se separó por SFC quiral prep (columna: Chiral OD-H 250 x 30 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 80 mL/min) para dar el enantiómero A (18.0 mg, 0.0330 mmol, 17 %) y el enantiómero B (17.0 mg, 0.0320 mmol, 16 %). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.48 (dd, *J* = 1.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.38-7.31 (m, 2 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 5.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 3.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.66-3.57 (m, 1 H), 3.50-3.38 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.09-2.04 (m, 3 H), 1.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 1.70-1.60 (m, 7 H), 1.47-1.40 (m, 1 H), 1.13 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H). LCMS: RT = 2.00 min MS (ES): *m/z*=528 $[M+H]^+$ (ACN/H_2O con $HCOONH_4$, Ascentis Express C18 2.7 *µm* (50 x 2.1) mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm). HPLC-

RT = 8.67 min Sunfire C18 (4.6X150) mm, 3.5 micrones, fase móvil A:0.05% de TFA en agua :Acetonitrilo (95:5), fase móvil B:Acetonitrilo: 0.05% de TFA en agua (95:5), flujo: 1 mL/min, longitud de onda = 220 nm). SFC quiral RT = 2.92 (Chiral OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min). Enantiómero B: SFC quiral RT = 10.04 (Chiral OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 60/40 CO_2/(0.25% de DEA en MeOH); flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 171

4-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol

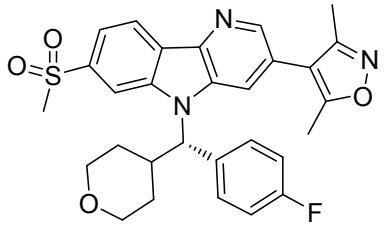


Según los procedimientos análogos a los descritos en 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo, el intermediario 4-(7-(metilsulfonil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetil-1,2-oxazol (30.0 mg, 0.0880 mmol) se convirtió en el compuesto del título (18.5 mg, 37%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.7, 2.8

Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H); LCMS $(M+H)^+$ = 516; HPLC RT = 2.593 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 172

4-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol



Los enantiómeros de (4-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol (1.10 g, 5.23 mmol) se separaron en SFC preparativa (columna: Chiralpak AD-H 5 x 25 cm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 150 mL/min; temperatura 40 °C). Las fracciones que contienen los picos separados se concentraron y se secaron al vacío para dar sólidos blancos. Enantiómero A: (S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol (496 mg, 45%) SFC RT = 2.30 min (columna: Chiralpac AD 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase

móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 3 mL/min); temperatura 35 °C. Enantiómero B: (R)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol (530 mg, 48%) SFC RT = 3.17 min (columna: Chiralpac AD 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 3 mL/min); temperatura 35 °C.

Según los procedimientos análogos a los descritos en 4-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol, el intermediario 4-(7-(metilsulfonil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetil-1,2-oxazol (30.0 mg, 0.0880 mmol) y (R)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol (37 mg, 0.176 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13.9 mg, 29%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.55 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H); LCMS $(M+H)^+$ = 534.4; HPLC RT = 2.645 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 173-174

Los compuestos en la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para 4-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol:

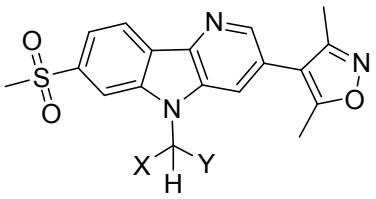
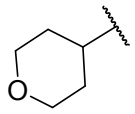
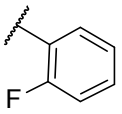
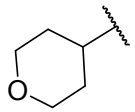
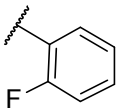


Tabla 6

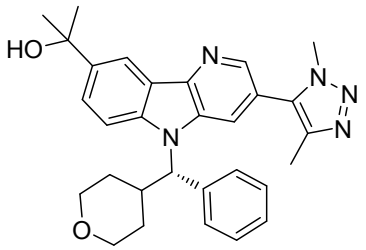
Ejemplo	X	Y	HPLC RT (min)	LCMS (M+H)	Método de HPLC
173 enantiómero A			8.69	534.4	A
174 enantiómero			10.64	534.4	A

N/A: no aplicable / disponible

Condiciones de HPLC para la Tabla 6: Método A: columna: Chiral IB, 250 x 4.6 mm, partículas de 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min; detección UV a 220 nm.

Ejemplo 175

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]propan-2-ol



Etapa 1: 4-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo, 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina (200 mg, 0.894 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (322 mg, 1.79 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (122 mg, 38%). LCMS (M+H) = 358.2; HPLC RT = 2.268 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 2: 4-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 4-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo (121 mg, 0.340 mmol) se convirtió en el compuesto del título (96.0 mg, 88%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24-9.08 (m, 1H),

8.61 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); LCMS (M+H) = 322.3; HPLC RT = 1.895 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 3: 4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo, 4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (30.0 mg, 0.0930 mmol) se convirtió en el compuesto del título (19.6 mg, 42%). LCMS (M+H) = 496; HPLC RT = 2.836 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

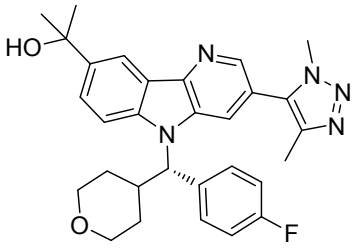
Etapa 4: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]propan-2-ol

Según los procedimientos análogos a los descritos

para (S)-2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (19.6 mg, 0.0400 mmol) se convirtió en el compuesto del título (19.6 mg, 100%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.54 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.10 (qt, *J* = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.75 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 1H); LCMS (M+H) = 496.4; HPLC RT = 2.535 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 176

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]propan-2-ol



Etapa 1: 4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(4-fluorofenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo, 4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (30.0 mg, 0.0930 mmol) y (R)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol (36.6 mg, 0.174 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (19.6 mg, 42%). LCMS (M+H) = 496; HPLC RT = 2.836 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

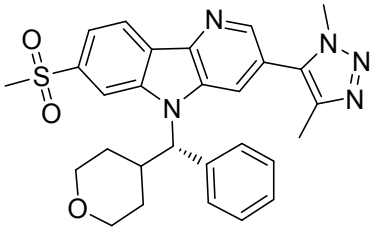
Etapa 2: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]propan-2-ol

De acuerdo con los procedimientos análogos a los descritos 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]propan-2-ol, 4-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(4-fluorofenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (15.3 mg, 0.0300 mmol) se convirtió en el compuesto del título (14.8 mg, 95%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.46 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.54 (td, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 1H); LCMS (M+H) = 514.4; HPLC RT = 2.577 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 177

5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-

piridо[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 2-Cloro-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol)-*N*-(3-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-amina

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo, 2-cloro-5-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina (500 mg, 2.24 mmol) y ácido (3-(metilsulfonil)fenil)borónico (939 mg, 4.69 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (287 mg, 34%). LCMS (M+H) = 378.2; HPLC RT = 1.700 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 2: 5-(7-(Metilsulfonil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 2-cloro-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol)-*N*-(3-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-amina (287 mg, 0.760 mmol) se convirtió en el compuesto del título (111

mg, 43%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS (M+H) = 322.3; HPLC RT = 1.512 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

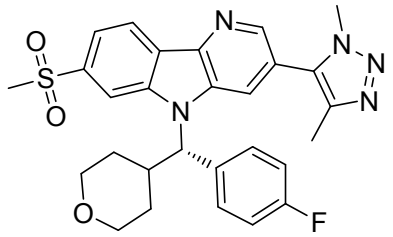
Etapa 3: 5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 4-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol, 5-(7-(metilsulfonil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (30.0 mg, 0.0880 mmol) se convirtió en el compuesto del título (18.8 mg, 41%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 12.0, 1.8 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 3H), 2.04 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.07 (d, *J* =

13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 516.4; HPLC RT = 2.362 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 178

5-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

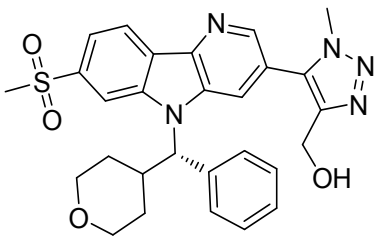


Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 5-(7-(metilsulfonil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (30.0 mg, 0.0880 mmol) se convirtió en el compuesto del título (16.4 mg, 34%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.57 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.40

(qd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 534.4; HPLC RT = 2.408 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 179

(5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol



Etapa 1: 5-Bromo-2-(4-metansulfonilfenil)-3-nitropiridina

Según los procedimientos análogos a los descritos para 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo, ácido (3-(metilsulfonil)fenil)borónico (114 mg, 0.568 mmol) se convirtió en el compuesto del título (185 mg, 91%). LCMS (M+H) = 357; HPLC RT = 1.798 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 2: 3-Bromo-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-

b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 5-bromo-2-(4-metansulfonilfenil)-3-nitropiridina (185 mg, 0.520 mmol) se convirtió en el compuesto del título (74.8 mg, 44%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H); LCMS (M+H) = 325; HPLC RT = 1.945 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 3: 3-Bromo-7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (74.0 mg, 0.230 mmol) se convirtió en el compuesto del título (57.0 mg, 50%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz,

1H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.19-3.07 (m, 4H), 1.98 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.03 (dd, *J* = 13.4, 1.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 499; HPLC RT = 2.828 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

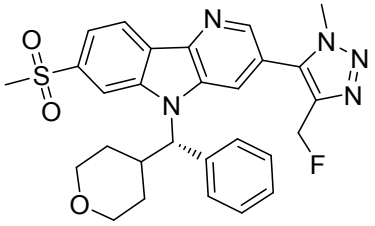
Etapa 4: (5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 3-bromo-7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol (57.0 mg, 0.114 mmol) y 4-{[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}-5-(tributilestanil)-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (101 mg, 0.171 mmol) se convirtieron, después de desililación con TBAF 1 M en THF (1.70 mL, 1.70 mmol), en el compuesto del título (61.0 mg, 99%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.06 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 11.7, 2.9

Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.41 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 532; HPLC RT = 2.107 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 180

4-(Fluorometil)-5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol

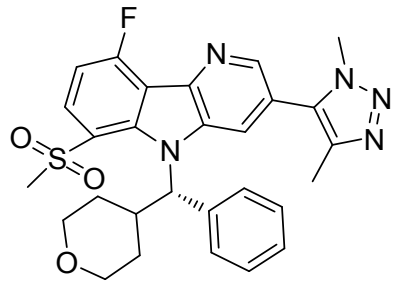


En un recipiente de 20 mL que contiene (5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (47.0 mg, 0.0880 mmol) enfriado en un baño de -78 °C se añadió DAST (53.0 uL, 0.398 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h en el baño a -78 °C, luego se añadió $NaHCO_3$ saturada acuosa y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con 10% de LiCl acuoso y se extrajo dos veces con $CHCl_3$. Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó en una columna de gel de sílice (40 g) y se eluyó con un gradiente del 100% de CH_2Cl_2 al 4% de MeOH/CH_2Cl_2. Los tubos con producto se recolectaron y se concentraron para dar el compuesto del título (33.7 mg, 71%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.87 (dd, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 534; HPLC RT = 2.375 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 181

5-{9-Fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 5-Bromo-2-(2-fluoro-5-metansulfonilfenil)-3-nitropiridina

Según los procedimientos análogos a los descritos para 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo, 2-(2-fluoro-5-metansulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 1.66 mmol) se convirtió en el compuesto del título (325 mg, 52%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (ddd, *J* = 8.7, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.4, 8.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H); LCMS (M+H) = 375; HPLC RT = 1.977 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 2: 3-Bromo-9-fluoro-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 5-bromo-2-(2-fluoro-5-metansulfonilfenil)-3-nitropiridina (325 mg, 0.866 mmol) se convirtió en el

compuesto del título (173 mg, 58%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.8, 8.7 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H); LCMS (M+H) = 343; HPLC RT = 1.998 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 3: 3-Bromo-9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-9-fluoro-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (100 mg, 0.290 mmol) se convirtió en el compuesto del título (121 mg, 81%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.34-3.15 (m, 4H), 2.92 (q, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.11 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.97-1.79 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 0.37 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 517; HPLC RT = 2.913 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura:

40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

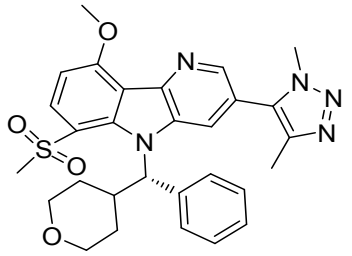
Etapa 4: 5-{9-Fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 3-bromo-9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol (60.0 mg, 0.116 mmol) se convirtió en el compuesto del título (21.8 mg, 33%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.21 (td, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.20 (br. s., 1H), 2.18 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 0.38 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 534; HPLC RT = 2.463 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 182

5-{6-Metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-

pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

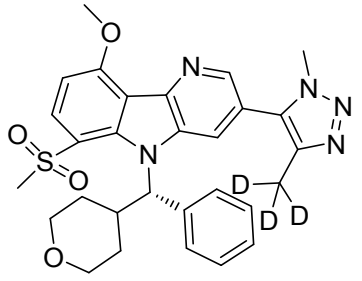


A un vial de 8 mL que contiene 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (50.0 mg, 0.0940 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió NaOMe (101 mg, 1.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego se diluyó con agua, se enfrió con hielo y se neutralizó con ácido cítrico 1 M acuoso. El precipitado blanco que se formó se recolectó por filtración y se purificó en HPLC prep (columna: Phen Luna C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; gradiente: 10-100% de B durante 12 min, luego se mantuvo durante 3 min a 100% de B; flujo: 40 mL/min). Los tubos que contienen producto se alcalinizaron con K_2CO_3 saturada acuosa y se concentraron para remover el acetonitrilo. Se formó un precipitado blanco mientras se concentraba y se filtró con enjuagues de agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (27.1 mg, 52%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.35-

7.30 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 4H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 0.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 546; HPLC RT = 2.325 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 183

5-{6-Metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 5-Bromo-2-(5-metansulfonil-2-metoxifenil)-3-nitropiridina

Según los procedimientos análogos a los descritos para 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo, 2-(5-metansulfonil-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.00 g, 3.20 mmol) se convirtió en el compuesto del título (789 mg, 63%). RMN-^{1}H

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (s, 3H); LCMS (M+H) = 387; HPLC RT = 1.952 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 2: 3-Bromo-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 5-bromo-2-(5-metansulfonil-2-metoxifenil)-3-nitropiridina (788 mg, 2.03 mmol) se convirtió en el compuesto del título (321 mg, 44%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); LCMS (M+H) = 355; HPLC RT = 1.635 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 3: 3-Bromo-6-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol (166 mg, 0.470 mmol) se convirtió en el compuesto del título (172 mg, 69%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.27-3.15 (m, 4H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.10 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 0.35 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 529; HPLC RT = 2.766 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 4: 5-{6-Metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

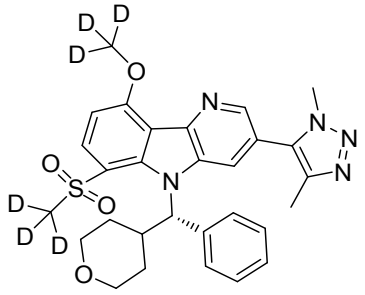
En un vial de 4 mL se combinó 3-bromo-6-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol (30.0 mg, 0.0570 mmol), 4-($^2H_3$)metil-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (19.5 mg, 0.113 mmol) y acetato de tetrabutilamonio (34.2 mg, 0.113 mmol)

en NMP (0.1 mL). A la mezcla se añadió aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (5.80 mg, 0.00500 mmol), el vial se selló bajo N_2 (g) y se calentó en un bloque de calentamiento a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y una solución 1 M de TBAF en THF (0.560 mL, 0.560 mmol) se añadió. Después de agitar durante 10 min, se añadió NH_4OH saturada acuosa y luego la mezcla se concentró para remover THF. El residuo se diluyó con LiCl acuoso al 10% y el precipitado resultante se recolectó por filtración. El sólido crudo se purificó en HPLC prep (columna: Phen Luna C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; gradiente: 10-100% de B durante 12 min, luego se mantuvo durante 3 min a 100% de B; flujo: 40 mL/min). Los tubos que contienen producto se alcalinizaron con K_2CO_3 saturada acuosa y se concentraron para remover acetonitrilo. Se formó un precipitado blanco mientras se concentraba y se filtró con enjuagues de agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (11.7 mg, 37%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 4.06 (dd, *J* = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H),

3.52 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.18 (td, *J* = 12.0, 1.8 Hz, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 0.36 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 549; HPLC RT = 2.292 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 184

5-[6-(²H₃)Metansulfonil-9-(²H₃)metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

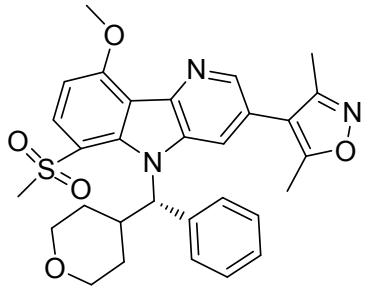


En un vial de 4 mL que contiene una solución de KOtBu (56.8 mg, 0.510 mmol) en CD_3OD (0.750 mL) se añadió (5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (27.0 mg, 0.0510 mmol) para dar una suspensión blanca. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (0.4 mL) y el sólido se disolvió. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la

reacción se neutralizó con ácido cítrico acuoso 1 M y luego se concentró. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado blanco resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (23.3 mg, 83%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 4.05 (dd, *J* = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 0.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 552; HPLC RT = 2.325 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 185

4-{6-Metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol



Etapa 1: 4-{9-Fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-

b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 2-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-amina, 3-bromo-9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol (60.0 mg, 0.116 mmol) se convirtió en el compuesto del título (55.0 mg, 88%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.52 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (td, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 0.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 534; HPLC RT = 2.731 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

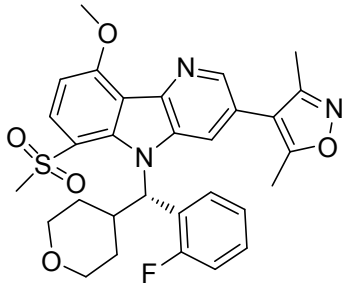
Etapa 2: 4-{6-Metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{6-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 4-{9-fluoro-6-

metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol (55.0 mg, 0.100 mmol) se convirtió en el compuesto del título (21.7 mg, 38%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.50 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.51 (br. s., 1H), 0.36 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 546; HPLC RT = 2.428 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 186

4-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol



Etapa 1: 3-Bromo-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol (75.0 mg, 0.210 mmol) y (R)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metanol (89.0 mg, 0.422 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (96.3 mg, 83%). LCMS (M+H) = 547; HPLC RT = 2.668 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

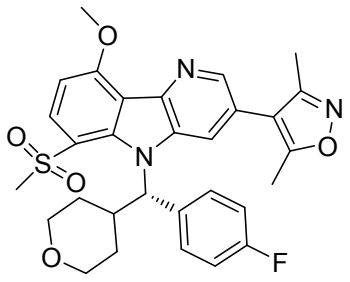
Etapa 2: 4-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 4-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol, 3-bromo-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol (30.0 mg, 0.0550 mmol) se convirtió en el compuesto del título (21.7 mg, 66%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H),

8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.05 (q, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 2H), 0.58 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 564; HPLC RT = 2.280 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 187

4-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol

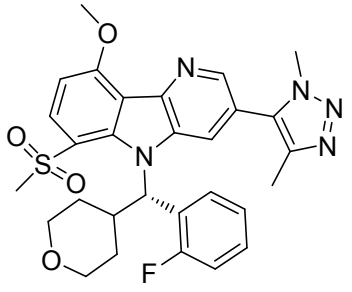


Según los procedimientos análogos a los descritos para 4-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol, 3-bromo-5-[(S)-(4-

fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol (32.5 mg, 0.0590 mmol) se convirtió en el compuesto del título (28.5 mg, 83%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H), 0.33 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 564; HPLC RT = 2.473 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 188

5-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

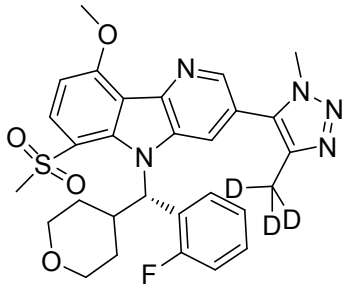


Según los procedimientos análogos a los descritos

para 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol (30.0 mg, 0.0550 mmol) se convirtió en el compuesto del título (13.5 mg, 43%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (br. s., 1H), 8.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.03-6.87 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (br. s., 3H), 3.53 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.24-1.90 (m, 6H), 0.59 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 564; HPLC RT = 2.243 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 189

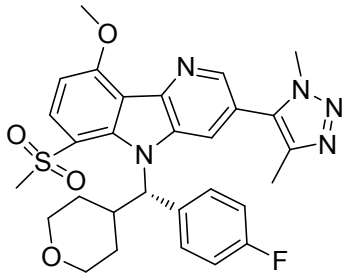
5-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{6-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol (30.0 mg, 0.0550 mmol) se convirtió en el compuesto del título (6.70 mg, 21%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (td, *J* = 12.0, 1.8 Hz, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.18-1.93 (m, 3H), 0.59 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 567; HPLC RT = 2.237 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 190

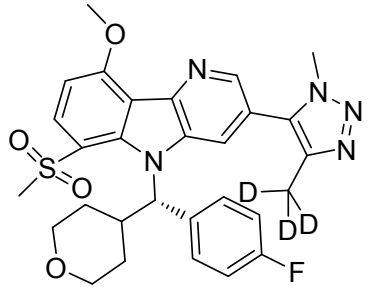
5-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol (32.5 mg, 0.0590 mmol) se convirtió en el compuesto del título (26.0 mg, 77%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.05 (dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 0.34 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 564; HPLC RT = 2.405 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 191

5-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

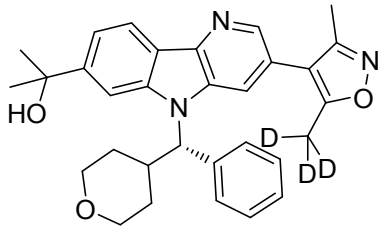


Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{6-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol (28.5 mg, 0.0520 mmol) se convirtió en el compuesto del título (2.80 mg, 9.4%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.12 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 0.34 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 567; HPLC RT = 2.392 min (columna: Chromolith ODS S5

4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 192

2-{3-[5-($^2H_3$)Metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

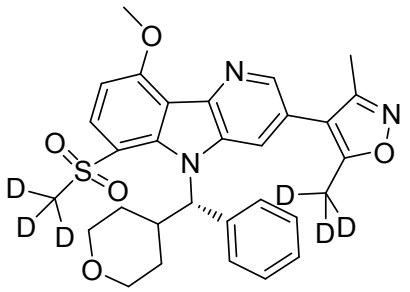


En un vial de 4 mL que contiene 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol (20.0 mg, 0.0400 mmol) en CD_3OD (1.5 mL) se añadió KOtBu (20.4 mg, 0.182 mmol). La mezcla se calentó un bloque de calentamiento a 80 °C durante 23 h, luego a temperatura ambiente se añadió $NaHCO_3$ saturada acuosa y la mezcla se concentró para remover CD_3OD. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado blanco resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (18.1 mg, 89%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.7,

2.8 Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.35 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 499; HPLC RT = 2.422 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 193

4-[6-($^2H_3$)Metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol

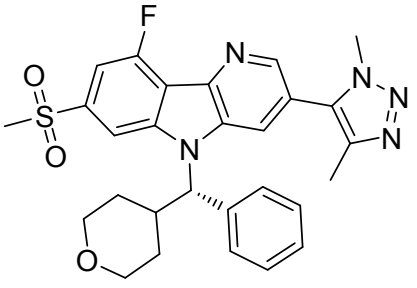


Según los procedimientos análogos a los descritos para 2-{3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 4-{6-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol (11.0 mg, 0.0200 mmol) se convirtió en el compuesto del título (9.00 mg, 80%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz,

1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.05 (dd, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.51 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.18 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.53 (dd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 0.35 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 552; HPLC RT = 2.392 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 194

5-{9-Fluoro-7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 5-Bromo-2-(2-fluoro-4-metansulfonilfenil)-3-nitropiridina

Según los procedimientos análogos a los descritos para 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo, 2-(2-fluoro-4-metansulfonilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolano (2.96 g, 9.86 mmol) se convirtió en el compuesto del título (469 mg, 13%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.02-7.86 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 9.2, 1.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H); HPLC RT = 1.973 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 2: 3-Bromo-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 5-bromo-2-(2-fluoro-4-metansulfonilfenil)-3-nitropiridina (469 mg, 1.25 mmol) se convirtió en el compuesto del título (136 mg, 32%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (br. s., 1H), 8.69 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.34 (br. s., 3H); LCMS (M+H) = 343; HPLC RT = 1.940 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 3: 3-Bromo-9-fluoro-7-

metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (136 mg, 0.400 mmol) se convirtió en el compuesto del título (76.0 mg, 37%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.57 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.00 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 517; HPLC RT = 2.761 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

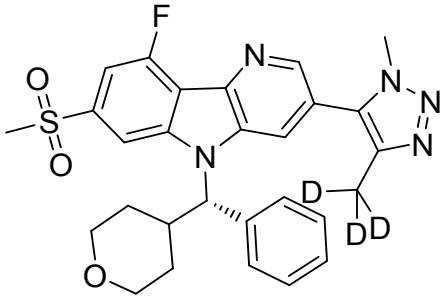
Etapa 4: 5-{9-Fluoro-7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 3-bromo-9-fluoro-7-

metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol (38.0 mg, 0.0730 mmol) se convirtió en el compuesto del título (28.2 mg, 71%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.95-3.84 (m, 4H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.63 (dd, *J* = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 1.46-1.34 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 534; HPLC RT = 2.363 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 195

5-{9-Fluoro-7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



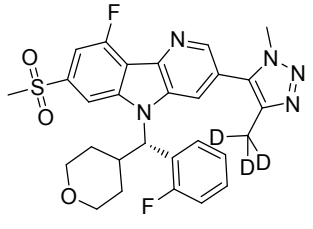
Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{6-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-

il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

3-bromo-9-fluoro-7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol (38.0 mg, 0.0730 mmol) se convirtió en el compuesto del título (18.0 mg, 45%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.94-3.85 (m, 4H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.41 (qd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 537; HPLC RT = 2.362 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 196

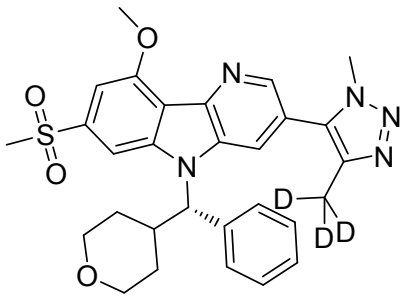
5-{9-Fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-9-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (150 mg, 0.280 mmol) y 4-($^{2}H_3$)metil-5-(tributilestanil)-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (194 mg, 0.420 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (68.7 mg, 44%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 5.78 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.07 (br dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (br dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 4H), 1.95 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.39 (qd, *J* = 12.3, 4.4 Hz, 1H), 0.99 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 555; HPLC RT = 2.367 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 197

5-{7-Metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

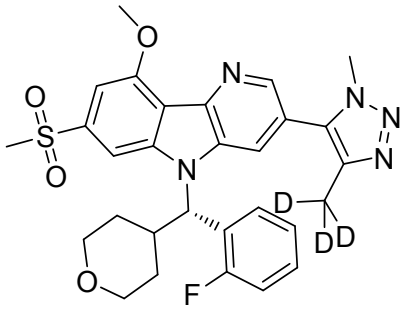


En un vial de 8 mL se añadió 5-{9-fluoro-7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (20.0 mg, 0.0370 mmol) en MeOH (2 mL). A la mezcla se añadió KOtBu (20.6 mg, 0.184 mmol) y la reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 80 °C. Después de calentar durante 17 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con ácido cítrico acuoso 1 M. La mezcla se concentró para remover MeOH y se diluyó con agua, luego se añadió K_2CO_3 saturada acuosa y el precipitado blanco se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (16.4 mg, 78%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 5.60 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.07 (br dd, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 4H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.06 (br d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.45-1.33 (m,

1H), 1.01 (br d, J = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 549; HPLC RT = 2.273 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 198

5-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

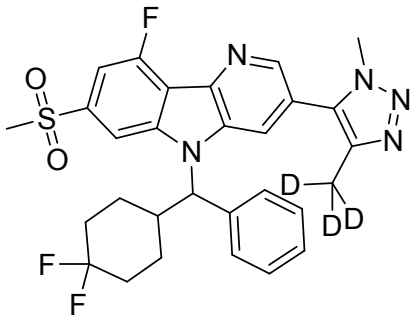


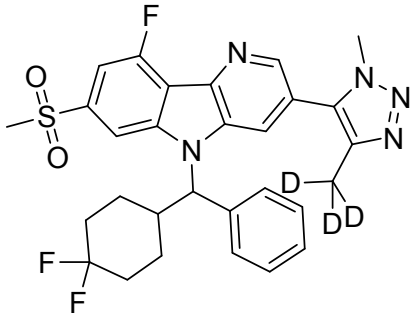
Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 5-{9-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (20.0 mg, 0.0360 mmol) se convirtió en el compuesto del título (14.3 mg, 66%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22-7.98 (m, 1H), 7.93-7.74 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.08-7.00 (m, 1H), 5.76 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.09-4.04 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 3H), 3.89-3.81 (m, 1H),

3.58-3.51 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.17 (s, 4H), 1.94 (br d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.43-1.33 (m, 1H), 0.97 (br d, *J* = 14.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 567; HPLC RT = 2.297 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 199 y 200

5-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol





enantiómero A, Ejemplo 199 **enantiómero B, Ejemplo 200**

Etapa 1: 3-Bromo-5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-bromo-5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol, 3-bromo-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (50.0 mg, 0.148 mmol) se

convirtió en el compuesto del título (71.0 mg, 88%). LCMS (M+H) = 551; HPLC RT = 3.045 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

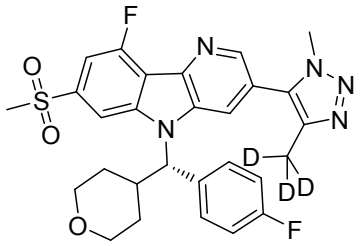
Etapa 2: 5-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (80.0 mg, 0.145 mmol) se convirtió en racémico 5-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, que se separó en SFC prep quiral para dar el enantiómero A (19.1 mg, 22%) y el enantiómero B (20.7 mg, 24%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 5.61 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.95 (q, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.23 (br d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.08-1.84 (m, 2H), 1.77-1.62 (m,

2H), 1.39 (qd, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 1.27 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 571; HPLC RT = 2.587 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo :4 mL/min); SFC RT = 15.4 min (columna: Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 55/45 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 5.61 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.95 (q, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.23 (br d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.10-1.84 (m, 2H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.28 (br s, 1H); LCMS (M+H) = 571; HPLC RT = 2.583 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 17.5 min (columna: Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 55/45 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplo 201

5-{9-Fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

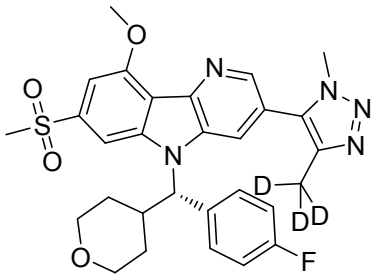


Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-9-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (72.7 mg, 0.136 mmol) y 4-($^{2}H_3$)metil-5-(tributilestanil)-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (79.0 mg, 0.200 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (40.5 mg, 53%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 5.57 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.08 (br dd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (br dd, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.01 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 1H), 1.05 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 555; HPLC RT = 2.492 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil

A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 202

5-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

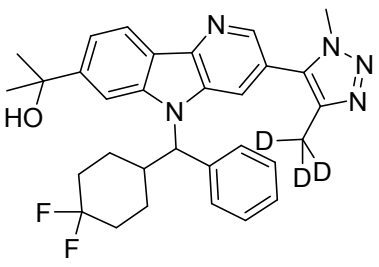


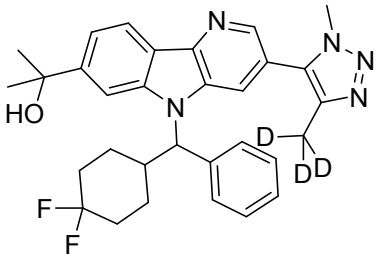
Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 5-{9-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (30.0 mg,

0.0540 mmol) se convirtió en el compuesto del título (25.6 mg, 80%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.56 (br d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.07 (br dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (br dd, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.54 (br td, *J* = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.01 (br d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.38 (qd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, 1H), 1.02 (br d, *J* = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 567; HPLC RT = 2.443 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplos 203 y 204

2-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 203 **enantiómero B, Ejemplo 204**

Etapa 1: 3-bromo-5-[(S)-(4,4-

difluorociclohexil)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-bromo-5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol, 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (45.0 mg, 0.147 mmol) se convirtió en el compuesto del título y se usó sin purificación en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (M+H) = 513; HPLC RT = 3.520 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 2: 5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 3-bromo-5-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (25.4 mg, 32%). LCMS (M+H) = 533; HPLC RT = 3.128 min

(columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

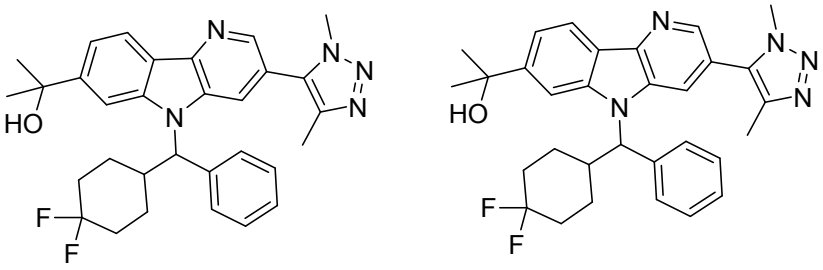
Etapa 3: 2-{5-[(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

Según los procedimientos análogos a los descritos para (S)-2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (25.4 mg, 0.0480 mmol) se convirtió en el 2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó en SFC prep quiral para dar el enantiómero A (11.1 mg, 42%) y el enantiómero B (10.7 mg, 41%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.61 (br d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.22 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.06-1.83 (m, 3H), 1.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 6H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 2H); LCMS (M+H) = 533; HPLC RT = 2.783 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de

TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 7.4 min (columna: Chiral IB, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.21 (br d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.62 (br s, 1H), 1.45-1.32 (m, 2H); LCMS (M+H) = 533; HPLC RT = 2.781 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 11.0 min (columna: Chiral IB, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 205 y 206

2-{5-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 205 enantiómero B, Ejemplo 206

Etapa 1: 5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Según los procedimientos análogos a los descritos para 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 3-bromo-5-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (38.0 mg, 0.0740 mmol) se convirtió en el compuesto del título (19.8 mg, 50%). LCMS (M+H) = 530; HPLC RT = 3.128 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Etapa 2: 2-{5-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

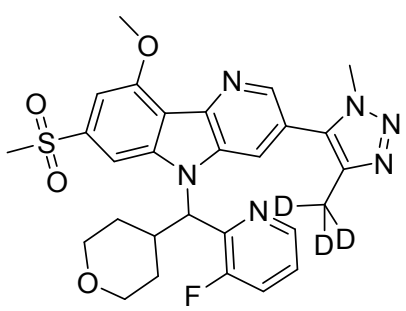
Según los procedimientos análogos a los descritos para (S)-2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (19.8 mg, 0.0370 mmol) se convirtió en 2-{5-[(S)-(4,4-

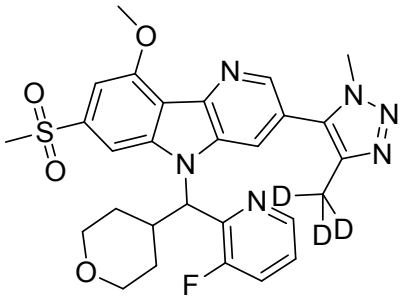
difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó en SFC prep quiral para dar el enantiómero A (7.90 mg, 39%) y el enantiómero B (8.20 mg, 40%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 6H), 1.62 (br s, 1H), 1.45-1.33 (m, 2H); LCMS (M+H) = 530; HPLC RT = 2.785 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 7.4 min (columna: Chiral IB, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (br q, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 2H); LCMS (M+H) = 530; HPLC RT = 2.786 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B:

90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 11.0 min (columna: Chiral IB, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 207 y 208

3-Fluoro-2-[{7-metansulfonil-9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil]piridina





enantiómero A, Ejemplo 207 **enantiómero B, Ejemplo 208**

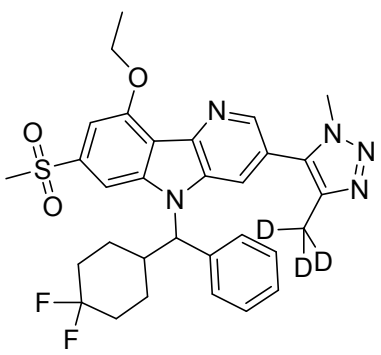
Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 3-fluoro-2-({9-fluoro-7-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil)piridina (53.0 mg, 0.0930 mmol) se convirtió en la 3-fluoro-2-[{7-metansulfonil-9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil]piridina racémica, que se separó en SFC prep quiral para dar el enantiómero A (4.00 mg,

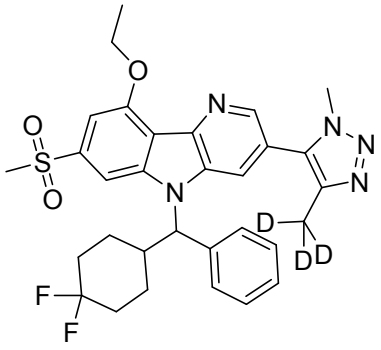
7%) y el enantiómero B (4.0 mg, 7%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.28-8.04 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 5.86 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (br dd, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.83 (br dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.51 (br t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.30 (br t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (br s, 3H), 1.71 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.49 (qd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 0.86 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 568; HPLC RT = 2.213 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 5.1 min (columna: Chiral OJ-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.27-8.06 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 5.86 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (br dd, *J* = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.83 (br dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.51 (br t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.30 (br t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.21 (br s, 3H), 1.71 (br d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H), 0.91-0.82 (m, 1H); LCMS (M+H) = 568; HPLC RT = 2.208 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B

durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 6.9 min (columna: Chiral OJ-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 209 y 210

5-{5-[(S)-(4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metil]-9-etoxi-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol





enantiómero A, Ejemplo 209 **enantiómero B, Ejemplo 210**

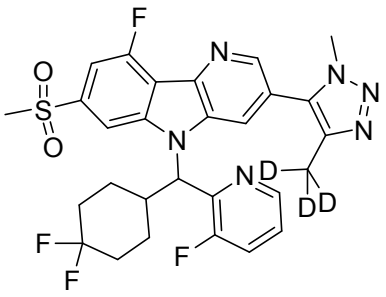
A un vial de 20 mL que contiene KOtBu (72.4 mg, 0.645 mmol) en EtOH (3 mL) se añadió 5-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol racémico (36.6 mg, 0.0640 mmol) y la mezcla de reacción se calentó un bloque de calentamiento a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con ácido cítrico acuoso 1 M y se concentró para remover EtOH. Se añadió agua a la mezcla y el precipitado blanco resultante se recolectó por filtración para dar 5-{5-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-9-etoxi-7-

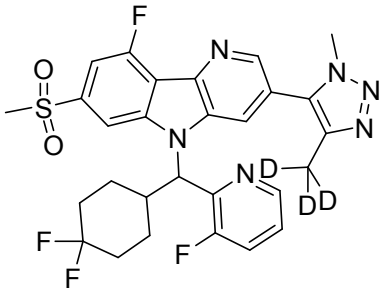
metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol racémico, que se separó en SFC prep quiral para dar el enantiómero A (15.9 mg, 41%) y el enantiómero B (15.6 mg, 40%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 5.59 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.93 (q, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.24 (br d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.05-1.84 (m, 2H), 1.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.62 (br s, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H); LCMS (M+H) = 597; HPLC RT = 2.760 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 7.57 min (columna: Chiral OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 5.59 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.93 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.24 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.05-1.82 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H); LCMS (M+H) = 597; HPLC RT = 2.765 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con

0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 8.96 min (columna: Chiral OD-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 211 y 212

2-[(4,4-Difluorociclohexil)({9-fluoro-7-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina





enantiómero A, Ejemplo 211 **enantiómero B, Ejemplo 212**

Etapa 1: 2-({3-Bromo-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-fluoropiridina

Según los procedimientos análogos a los descritos para 2-({3-bromo-9-fluoro-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-fluoropiridina,

3-bromo-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (60.0 mg, 0.175 mmol) se convirtió en el compuesto del título y se usó sin purificación en la siguiente etapa. LCMS (M+H) = 570; HPLC RT = 3.011 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm;

fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

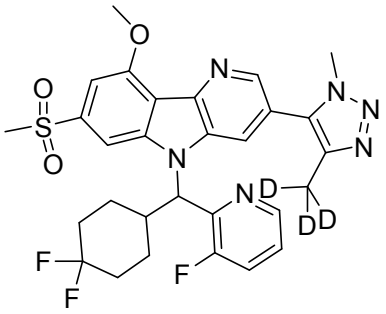
Etapa 2: 2-[(4,4-Difluorociclohexil)({9-fluoro-7-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina

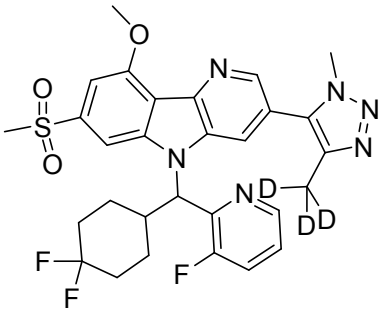
Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 2-({3-bromo-9-fluoro-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(4,4-difluorociclohexil)metil)-3-fluoropiridina se convirtió en 2-[(4,4-difluorociclohexil)({9-fluoro-7-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina racémica (75.1 mg, 72% en dos etapas). La separación quiral se realizó en el compuesto racémico (37.0 mg, 0.0630 mmol) usando SFC prep quiral para dar el enantiómero A (17.4 mg, 46%) y el enantiómero B (17.4 mg, 46%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.59-8.35 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.88 (br d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.38 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.16 (br s, 1H), 1.97 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.88 (br d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.49 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.42-1.27 (m, 2H), 1.12 (br

d, *J* = 13.0 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 590; HPLC RT = 2.608 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 7.7 min (columna: Chiral AS, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 90/10 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.60-8.33 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 5.87 (br d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.38 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 3H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.42-1.24 (m, 2H), 1.12 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 590; HPLC RT = 2.606 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 9.6 min (columna: Chiral AS, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 90/10 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 213 y 214

2-[(4,4-Difluorociclohexil)({7-metansulfonil-9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina





enantiómero A, Ejemplo 213 **enantiómero B, Ejemplo 214**

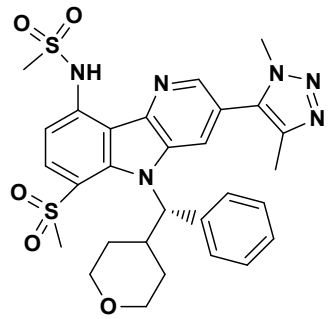
Según los procedimientos análogos a los descritos para 5-{7-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 2-[(4,4-difluorociclohexil)({9-fluoro-7-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina racémica (37.0 mg, 0.0630 mmol) se convirtió en la 2-[(4,4-difluorociclohexil)({7-metansulfonil-9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina racémica, que se separó en SFC prep quiral para dar el enantiómero A (15.5 mg, 40%) y el enantiómero B (17.0 mg, 44%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 5.86 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H), 2.02-1.79 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H),

1.39-1.25 (m, 2H), 1.07 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 602; HPLC RT = 2.575 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 7.8 min (columna: Chiral AS, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 85/15 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.86 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.38 (br s, 1H), 3.25-3.17 (m, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 3H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.48 (br d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.39-1.23 (m, 2H), 1.08 (br d, *J* = 11.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 602; HPLC RT = 2.582 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min); SFC RT = 10.0 min (columna: Chiral AS, 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 85/15 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplo 216

N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-

il]metansulfonamida



A una solución agitada de 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (15.0 mg, 0.0280 mmol) y metansulfonamida (15 mg, 0.158 mmol) en NMP (0.15 mL) se añadió t-BuOK (11.0 mg, 0.0980 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 24 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución al 10% de LiCl y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 0-100% de B durante 20 min; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (1.6 mg, 9%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H),

7.55 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.71 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.84 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.58 (br s, 3H), 3.46 (br t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.27 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.18 (br t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (br s, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 0.44 (br d, J = 11.8 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.64 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 609.4; LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 100 %.

Ejemplos 217-219

Los compuestos en la Tabla 7 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito con anterioridad (Ejemplo 216):

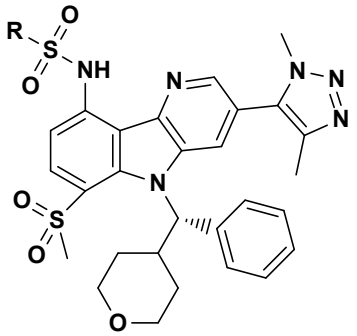
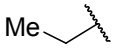
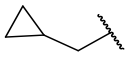


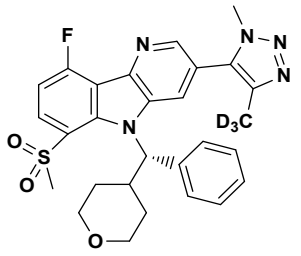
Tabla 7

Ejemplo	R	HPLC RT (min)	LCMS (M+H)	Método de HPLC
217		1.53	623.0	B
218		1.72	635.2	B
219		1.83	649.4	B

Condiciones de HPLC para la Tabla 7: Método B: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220 nm.

Ejemplo 221

5-{9-Fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



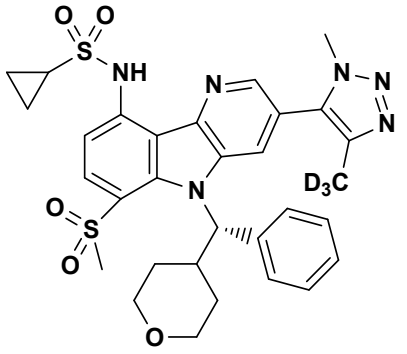
En un vial de 4 mL, (S)-3-bromo-9-fluoro-6-

(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (150 mg, 0.290 mmol), 4-($^2H_3$)metil-5-(tributilestanil)-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (241 mg, 0.522 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40.2 mg, 0.0350 mmol) se disolvieron en DMF (1.00 mL) para dar una suspensión anaranjada. Yoduro de cobre (I) (8.28 mg, 0.0430 mmol) y Et_3N (0.0890 mL, 0.638 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y luego se calentó a 95 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se combinó con nBu_4NF 1 M en THF (1.16 mL, 1.16 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con solución acuosa de LiCl al 10% y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar la mezcla cruda. Esta mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = hexano /EtOAc, RedySep SiO_2 80 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (156 mg, 65%). RMN-^{1}H RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.79 (br d, *J* =

10.4 Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 1.96 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.77-1.56 (m, 2H), 0.46 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H).). LCMS: RT = 1.572 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 537.10 ; LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 99 %.

Ejemplo 222

N-{6-Metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}ciclopropansulfonamida



A una solución agitada de 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (25.0 mg, 0.0500 mmol) y ciclopropansulfonamida (22.6 mg, 0.190 mmol)

en NMP (0.25 mL) se añadió t-BuOK (18.3 mg, 0.160 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 17 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con solución acuosa al 10% de LiCl y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados de EtOAc se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar la mezcla cruda. Se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar N-{6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}ciclopropansulfonamida (14.7 mg, 50%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.63 (br d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.88 (br d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.51 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.43 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.15 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.95 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.64 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.21 (br s, 2H), 1.10 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.51

(br d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.792 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 638.15; LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 98 %.

Ejemplo 223

El compuesto en la Tabla 8 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito con anterioridad (Ejemplo 222):

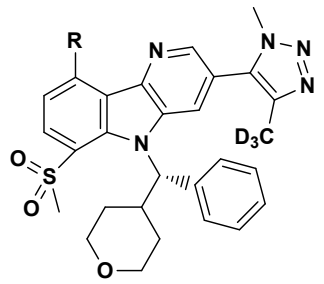
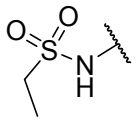


Tabla 8

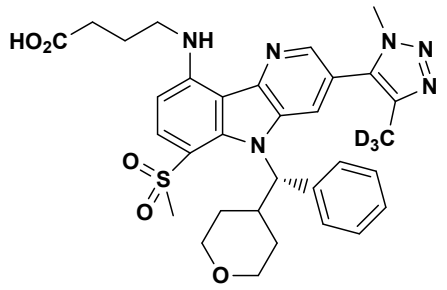
Ejemplo	R	HPLC RT (min)	LCMS (M+H)	Método de HPLC
223		1.75	626.1	B

Condiciones de HPLC para la Tabla 8: Método B: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas

de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220 nm.

Ejemplo 225

Ácido 4-({6-Metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}amino)butanoico

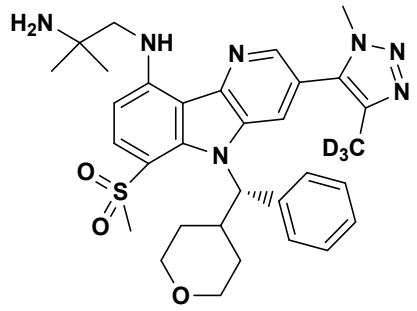


A una solución agitada de 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (20.0 mg, 0.0400 mmol) y pirrolidin-2-ona (0.100 mL, 0.0400 mmol) en NMP (0.10 mL) se añadió t-BuOK (20.0 mg, 0.180 mmol). Esta mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio;

fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar ácido 4-({6-metansulfonil-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}amino)butanoico (5.80 mg, 25%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.10 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (br d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 3.87 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.36 (br s, 1H), 3.20 (br t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 5H), 2.40 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.72-1.53 (m, 2H), 0.53 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.328 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 620.10. LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 98 %.

Ejemplo 226

N-(2-Amino-2-metilpropil)-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-amina

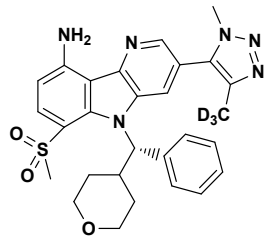


A una solución agitada de 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (22.0 mg, 0.0410 mmol) y 3,3-Dimetil-1,2,5-tiadiazolidin-1,1-diona (44.1 mg, 0.290 mmol) en NMP (0.10 mL) se añadió t-BuOK (32.0 mg, 0.280 mmol). Esta mezcla se calentó gradualmente hasta 95 °C durante 3 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar N-(2-amino-2-metilpropil)-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-

5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-amina (8.60 mg, 35%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.42 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.70 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.85 (br d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.71 (br s, 2H), 3.65 (br s, 3H), 3.60 (br d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.30 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.19 (br t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.95 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.60 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H), 0.51 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.299 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 605.15; LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 100 %.

Ejemplo 227

6-Metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-amina

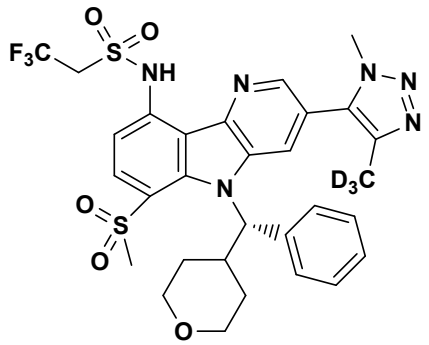


5-{9-Fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (8.00 mg, 0.0200 mmol) se mezcló con NH_3 0.5 M en dioxano (0.200 mL, 0.100 mmol). Esta mezcla se calentó hasta 95 °C durante 7 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió luego NH_3 0.5 M en dioxano (0.500 mL, 0.250 mmol) y se calentó a 125 °C durante 14 h en un vial sellado presurizado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MeOH. Se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-amina (4.60 mg, 57%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (br d, *J* =

7.7 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.73 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.87 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.21 (br t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.94 (br d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.73-1.56 (m, 2H), 0.55 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.586 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 534.10, LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 99 %.

Ejemplo 228

2,2,2-Trifluoro-N-{6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}etan-1-sulfonamida



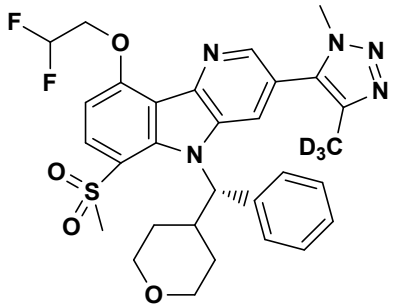
A una solución agitada de 6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-

il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-amina (41.2 mg, 0.0800 mmol) en DCE (1.00 mL) se añadió DIEA (0.200 mL, 1.15 mmol) y cloruro de 2,2,2-trifluoroetansulfonilo (0.0500 mL, 0.450 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa de EtOAc se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 2,2,2-trifluoro-N-{6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il}etan-1-sulfonamida (2.19 mg, 3%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.35 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.53 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.77 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.14 (br d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.87 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (br s, 1H), 3.66-

3.61 (m, 1H), 3.50 (br t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.40 (br d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 3.21 (br t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.94 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 0.50 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.791 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 680.10. LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 99 %.

Ejemplo 229

5-[9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



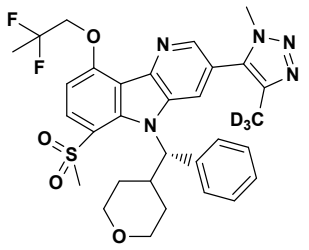
A una solución agitada de 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (28.0 mg, 0.0500 mmol) y 2,2-Difluoroetanol (37.0 mg, 0.450 mmol) en NMP (0.30 mL) se añadió t-BuOK (112 mg, 0.210

mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 5-[9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (6.50 mg. 20%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.75 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.69-6.39 (m, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 3.85 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.49 (br t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.34 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.18 (br t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.96 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 0.42 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H) LCMS: RT = 1.594 min; (ES): m/z $(M+H)^{+}$ = 599.05, LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A:

5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 95 %.

Ejemplo 230

5-[9-(2,2-Difluoropropoxi)-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



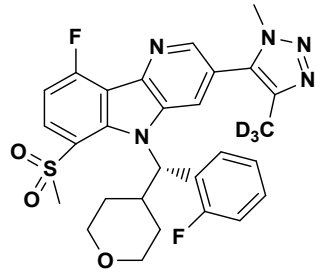
A una solución agitada de 5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (31.0 mg, 0.0600 mmol) y 2,2-Difluoropropan-2-ol (27.8 mg, 0.290 mmol) en NMP (0.30 mL) se añadió t-BuOK (25.9 mg, 0.230 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:

agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 5-[9-(2,2-Difluoropropoxi)-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (13.8 mg, 37%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.67 (br t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.86 (br d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.49 (br t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.33 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.95 (br t, *J* = 19.4 Hz, 3H), 1.69 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.22 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 0.43 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.731 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 613.15, LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 95 %.

Ejemplo 231

5-{9-Fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-

metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: (S)-3-Bromo-9-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

A una solución agitada de 3-bromo-9-fluoro-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (100 mg, 0.290 mmol) y (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (123 mg, 0.580 mmol) en tolueno (2.0 mL) se añadió trifenilfosfina (153 mg, 0.580 mmol) y DIAD (0.110 mL, 0.580 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = hexano /EtOAc, RedySep SiO_2 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó (S)-3-bromo-9-fluoro-5-[(S)-2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (156 mg) en un rendimiento cuantitativo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.11 (d, *J* =

1.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.77 (dt, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (br d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.73 (br dd, *J* = 11.0, 2.9 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 3H), 0.70 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H). HPLC: RT = 2.771 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 535, 537 (patrón de Br) $[M+H]^+$.

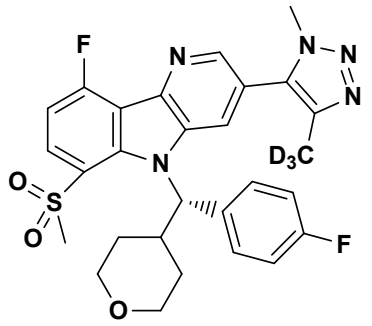
Etapa 2: 5-{9-Fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

A una solución agitada de (S)-3-bromo-9-fluoro-5-((2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (216 mg, 0.400 mmol) y 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1-H-1,2,3-triazol (283 mg, 0.730 mmol) en DMF (4.0 mL) se añadió Et_3N (0.120 mL, 0.880 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Mientras se purgaba, se añadieron yoduro de cobre (I) (11.5 mg, 0.0600 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (55.9 mg, 0.0500 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante otros 5 min y luego se calentó a 95 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x

200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 5-{9-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (9.50 mg, 4%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.96 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.88 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (br s, 1H), 3.57 (br s, 2H), 3.27 (br t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 0.74 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.577 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 555.15. LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 97 %. LCMS: RT = 1.577 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 555.15.

Ejemplo 233

5-{9-Fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 3-Bromo-9-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol

A una solución agitada de 3-bromo-9-fluoro-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (100 mg, 0.290 mmol) y (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidor-2H-piran-4-il)metanol (123 mg, 0.580 mmol) en tolueno (2.0 mL) se añadió trifenilfosfina (153 mg, 0.580 mmol) y DIAD (0.110 mL, 0.580 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = hexano /EtOAc, RedySep SiO_2 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 3-bromo-9-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (156 mg) en un rendimiento cuantitativo.

RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.77 (dt, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.86 (br dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (br dd, *J* = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 3.55 (br t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 1.91 (br d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.71-1.47 (m, 1H), 1.23 (br d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 0.36 (br d, *J* = 11.9 Hz, 1H). HPLC: RT = 2.935 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 535, 537 (patrón de Br) $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-{9-Fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

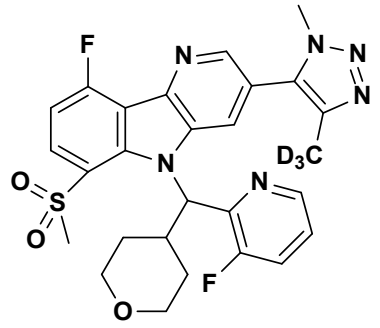
A una solución agitada de 3-bromo-9-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (233 mg, 0.430 mmol) en DMF (4.0 mL) se añadió Et_3N (0.140 mL, 0.960 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Mientras se purgaba, yoduro de cobre (I) (12.4 mg, 0.0700 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (60.3 mg, 0.0500 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante otros 5 min y luego se calentó a 95 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta

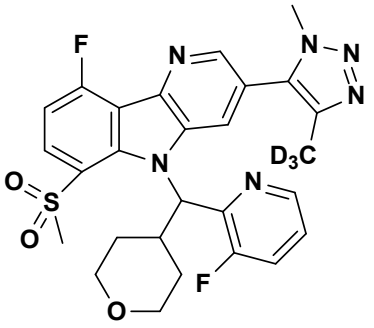
temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 5-{9-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (50.3 mg, 21%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.37 (br dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.40 (br t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (br t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.86 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.18 (br t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.90 (br s, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 0.46 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.604 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 555.15, LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11

mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 99 %.

Ejemplos 235 y 236

3-Fluoro-2-({9-fluoro-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil)piridina





enantiómero A, Ejemplo 235 **enantiómero B, Ejemplo 236**

Etapa 1: 5-(9-Fluoro-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-trizol

A una solución agitada de 3-bromo-9-fluoro-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (50.0 mg, 0.150 mmol) y 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1-H-1,2,3-triazol (102 mg, 0.260 mmol) en DMF (1.00 mL) se añadió Et_3N (0.0500 mL, 0.320 mmol). Mientras se purgaba con nitrógeno, la mezcla se combinó con yoduro de cobre (I) (4.16 mg, 0.0200 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (20.2 mg, 0.0200 mmol). La mezcla se calentó a 95 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta mezcla enfriada, se añadió 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1-H-1,2,3-triazol (102 mg, 0.260 mmol), Et_3N (0.0500 mL, 0.320 mmol), yoduro de cobre (I) (4.16 mg, 0.0200 mmol) y

tetraquis(trifenilfosfina)
paladio (0) (20.2 mg, 0.0200 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla luego se calentó a 95 °C durante 14 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución acuosa al 10% de LiCl y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar la mezcla cruda. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/10% de MeOH en DCM, RedySep SiO_2 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 5-(9-fluoro-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-trizol (25.0 mg, 47%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.99 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), HPLC: RT = 0.65 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 363.1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-Fluoro-2-({9-fluoro-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil)piridina

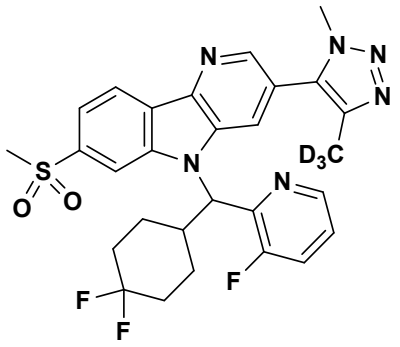
A una solución agitada de 5-(9-fluoro-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-4-($^2H_3$)metil-1-

metil-1H-1,2,3-trizol l (25.0 mg, 0.0700 mmol) y (3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (29.1 mg, 0.140 mmol) en tolueno (0.5 mL) se añadió trifenilfosfina (36.2 mg, 0.140 mmol) y DIAD (0.0270 mL, 0.140 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente se controló por LCMS hasta completar la reacción. La mezcla de reacción luego se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/EtOAc, RedySep SiO_2 12 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 3-fluoro-2-({9-fluoro-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il}(oxan-4-il)metil)piridina racémica (14.0 mg). Esta mezcla racémica se separó por SFC prep quiral (Berger SFC MGII, columna: Chiral OD-H 25 X 3 cm ID, 5 µm tasa de flujo: 85.0 mL/min. Fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH Longitud de onda del detector: 220 nm) para dar el enantiómero A (5.20 mg, 14%) y el enantiómero B (4.00 mg, 10%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dt, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (br dd, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.48 (td, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.23-3.22 (m, 1H), 3.22 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 0.56 (br d, *J* =

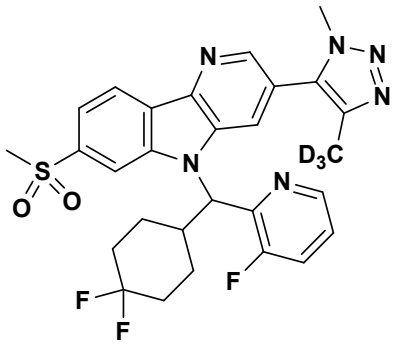
11.4 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 556.2; SFC RT = 6.457 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min); enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dt, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (br dd, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.48 (td, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.23-3.22 (m, 1H), 3.22 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 0.56 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H) LCMS (M+H) = 556.2; SFC RT = 8.286 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 239 y 240

2-[(4,4-Difluorociclohexil)({7-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina



enantiómero A, Ejemplo 239



enantiómero B, Ejemplo 240

Etapa 1: 4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-

2-il)metanona

A una solución agitada de 2-bromo-3-fluoropiridina (2.00 g, 11.4 mmol) en THF (20 mL) bajo nitrógeno en un baño de acetona-hielo seco se añadió nBuLi (2.5M en hexano, 5.00 mL, 12.5 mmol) lentamente durante 15 min a través del lado del recipiente de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C bajo nitrógeno durante 95 min. En ese momento, una solución de 4,4-difluoro-N-metoxi-N-metilciclohexancarboxamida (2.35 g, 11.4 mmol) en THF (4 mL) se añadió durante 5 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 30% de solvente A/B = DCM/EtOAc, RedySep SiO_2 40 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metanona (722 mg, 2.97 mmol, 26%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (dt, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.42 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 2H), 2.00 (br dd, *J* = 7.2, 3.1 Hz, 2H), 1.92-1.78 (m, 4H). HPLC: RT = 1.937 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 244.1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (4,4-Difluorociclohexil)(fenil)metanol

A una solución agitada de (4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metanona (0.920 g, 3.78 mmol) en MeOH (10.0 mL) a 0 °C se añadió $NaBH_4$ (0.215 g, 5.67 mmol) en porciones durante 5 min. La mezcla se agitó en el baño de agua helada durante 20 min y se neutralizó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar (4,4-difluorociclohexil)(fenil)metanol (0.860 g, 93%), RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (dt, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 10.4, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 2.09-1.87 (m, 3H), 1.84-1.57 (m, 2H), 1.40-1.08 (m, 4H). HPLC: RT = 0.72 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 246.1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-((4,4-Difluorociclohexil)(4-fluoropiridin-3-il)metil)-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

A una solución agitada de 3-bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (60.0 mg, 0.185 mmol) y (4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metanol (91.0 mg, 0.369 mmol) en tolueno (2.0 mL) se añadió trifenilfosfina

(97.0 mg, 0.369 mmol) y DIAD (0.0720 mL, 0.369 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y luego se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/EtOAc, RedySep SiO_2 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 5-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoropiridin-3-il)metil)-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (102 mg) en rendimiento cuantitativo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.51 (dt, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 1H), 6.32 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.48-5.23 (m, 1H), 4.87 (dd, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 4.78 (ddd, *J* = 18.6, 12.4, 6.3 Hz, 1H), 4.45-4.20 (m, 1H), 3.29 (br s, 3H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.23 (br d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 1.21-1.12 (m, 2H). HPLC: RT = 3.036 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (gradiente de 4 min) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 552.0 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 2-[(4,4-Difluorociclohexil)({7-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina

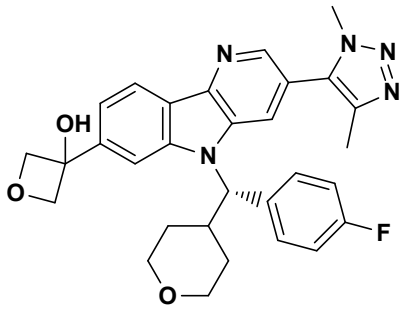
A una solución agitada de 3-bromo-5-((4,4-difluorociclohexil)(4-fluoropiridin-3-il)metil)-7-

(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (77.4 mg, 0.140 mmol) y 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1-H-1,2,3-triazol (98.0 mg, 0.252 mmol) en DMF (1.0 mL) se añadió Et_3N (0.0430 mL, 0.308 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Mientras se purgaba, se añadieron yoduro de cobre (I) (4.00 mg, 0.0210 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (19.4 mg, 0.0170 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante otros 5 min y luego se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa al 10% de LiCl. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar la mezcla cruda. El producto crudo luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/10% de MeOH en DCM, RedySep SiO_2 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó racémico 2-[(4,4-difluorociclohexil)({7-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina (125 mg). Esta mezcla racémica se separó por SFC prep quiral (Berger SFC MGII, columna: Chiral AD-H 25 X 3 cm ID, 5 µm tasa de flujo: 85.0 mL/min, fase móvil: 85/15 CO_2/MeOH Longitud de onda del detector: 220 nm) para dar los enantiómeros A (11.8 mg, 14%) y B (12.6 mg, 15%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 5.89 (br d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.15 (br s, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 2H), 1.12 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.03-0.94 (m, 2H); LCMS (M+H) = 572.3, SFC RT = 7.453 min (columna: Chiralcel AD 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 85/15 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min); enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.53 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 5.89 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.15 (br s, 1H), 1.95 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.88 (br d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.12 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 572.3; SFC RT = 8.218 min (columna: Chiralcel AD 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 85/15 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplo 243

3-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]oxetan-3-ol



Etapa 1: ((3-(4-Bromofenil)oxetan-3-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano

A una solución de reacción agitada de 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol (6.24 g, 27.2 mmol; documento WO 2011/159760; (2011); (A1)), terc-butilclorodimetilsilano (7.39 g, 49.0 mmol) e imidazol (3.71 g, 54.5 mmol) en DMF (50.0 mL) se añadió 4-dimetilaminopiridina (3.33 g, 27.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 h y luego se diluyó con éter. La mezcla resultante se lavó con solución acuosa al 10% de LiCl y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar la mezcla cruda. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = hexano /EtOAc, RedySep SiO_2 120 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó ((3-(4-bromofenil)oxetan-3-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano (7.11 g, 76 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.44 (m, 4H), 5.04-4.95 (m, 2H), 4.80-4.72 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); HPLC: RT = 1.27 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad)

eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm).

Etapa 2: terc-Butildimetil((3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-il)oxi)silano

A una solución agitada de ((3-(4-bromofenil)oxetan-3-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano (100 mg, 0.291 mmol) bajo nitrógeno en THF (2.00 mL) a -78 °C se añadió lentamente nBuLi (2.5 M en hexanos, 0.128 mL, 0.320 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, en cuyo momento el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (74.0 mg, 0.291 mmol) se añadió. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla luego se neutralizó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar terc-butildimetil((3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-il)oxi)silano (105 mg, 92 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 4.87-4.84 (m, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.14 (s, 12H), 0.82 (s, 6H); HPLC: RT = 3.875 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm).

Etapa 3: 5-Bromo-2-(4-(3-((terc-

butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)fenil)-3-nitropiridina

terc-Butildimetil((3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-il)oxi)silano (1.25 g, 3.20 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (0.990 g, 3.51 mmol) se combinaron en dioxano (15 mL) bajo nitrógeno. A esta mezcla se añadió fosfato tripotásico acuoso 2 M (4.80 mL, 9.61 mmol) y se purgó con nitrógeno. Mientras se purgaba, el aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.392 g, 0.480 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = hexano /EtOAc, RedySep SiO_2 80 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 5-bromo-2-(4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)fenil)-3-nitropiridina (0.570 g, 38 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); HPLC: RT = 3.711 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 465; 467.1

(patrón de Br) $[M+H]^+$.

Etapa 4: 3-Bromo-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol

5-Bromo-2-(4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)fenil)-3-nitropiridina (1.67 g, 3.59 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (1.79 g, 4.49 mmol) se combinaron en 1,2-diclorobenceno (35.0 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 160 °C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/EtOAc, RedySep SiO_2 120 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 3-bromo-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (1.03 g, 66 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); HPLC: RT = 3.416 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 433.1; 435.1 (patrón de Br) $[M+H]^+$.

Etapa 5: 7-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)oxetan-

3-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol

Una mezcla agitada de 3-bromo-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (503 mg, 1.16 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (896 mg, 2.32 mmol) y Et_3N (0.485 mL, 3.48 mmol) en DMF (8.00 mL) se purgó con nitrógeno. Mientras se purgaba, la mezcla se trató con yoduro de cobre (I) (33.2 mg, 0.174 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (134 mg, 0.116 mmol) y la mezcla de reacción luego se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa al 10% de LiCl y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100%; seguido por 100% instantáneo, solvente A/B = hexano /EtOAc, RedySep SiO_2 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (450 mg, 86 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 4H), 4.01 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), -0.05 (s, 6H); HPLC: RT = 3.048 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4

min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 450.2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: (S)-7-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

A una solución agitada de 7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (100 mg, 0.222 mmol) y ((R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (94.0 mg, 0.445 mmol) en tolueno (1.50 mL) en un baño de agua helada se añadió trifenilfosfina (117 mg, 0.445 mmol) y DIAD (0.0860 mL, 0.445 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, en cuyo momento se añadieron otro lote de (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (94.0 mg, 0.445 mmol), trifenilfosfina (117 mg, 0.445 mmol) y DIAD (0.0860 mL, 0.445 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/EtOAc, RedySep SiO_2 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó (S)-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (81.0 mg, 57 %).

HPLC: RT = 3.578 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 642.3 $[M+H]^+$.

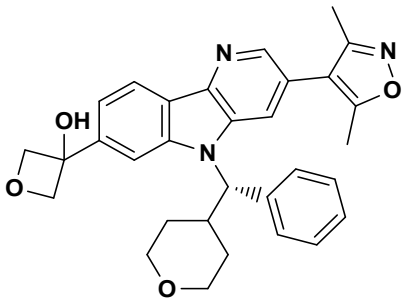
Etapa 7: 3-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]oxetan-3-ol

A una solución agitada de (S)-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (81.0 mg, 0.126 mmol) en THF (4.00 mL) se añadió TBAF 1 M en THF (1.20 mL, 1.20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró. El producto crudo se disolvió en DMF y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 3-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-

il]oxetan-3-ol (33.6 mg, 51 %). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (br t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.86 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.88 (br s, 4H), 4.00 (br s, 3H), 3.88 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.71 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.23 (br t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.67 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.56 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 0.97 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H).). LCMS: RT = 1.30 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 528.2, LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 100 %.

Ejemplo 244

3-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]oxetan-3-ol



Etapa 1: 4-(7-(3-((terc-

Butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetilisoxazol

A una solución agitada de 3-bromo-7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (418 mg, 0.964 mmol) y (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (272 mg, 1.93 mmol) en THF (8.0 mL) se añadió fosfato tripotásico (2 M en H_2O, 1.21 mL, 2.41 mmol). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno, luego se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (65.3 mg, 0.0800 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 55 min. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar la mezcla cruda. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/EtOAc, RedySep SiO_2 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 4-(7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (254 mg, 59 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), -0.04 (s, 6H). HPLC: RT = 2.983 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4

min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 450.2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (S)-4-(7-(3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetilisoxazol

A una solución agitada de 4-(7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (250 mg, 0.556 mmol) y ((R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (214 mg, 1.11 mmol) en tolueno (4.50 mL) en un baño de agua helada se añadió trifenilfosfina (292 mg, 1.11 mmol) y DIAD (0.216 mL, 1.11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, en cuyo momento otro lote de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (214 mg, 1.11 mmol), trifenilfosfina (292 mg, 1.11 mmol) y DIAD (0.216 mL, 1.112 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/EtOAc, RedySep SiO_2 24 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó (S)-4-(7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-

b]indol-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (400 mg, 0.641 mmol, 115 %). HPLC: RT = 3.573 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 624.3 $[M+H]^+$.

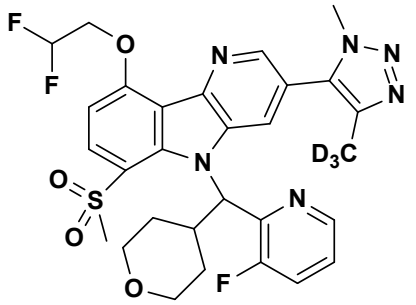
Etapa 3: 3-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]oxetan-3-ol

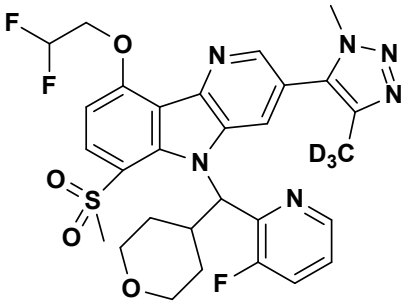
A una solución agitada de (S)-4-(7-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)oxetan-3-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (410 mg, 0.657 mmol) en THF (7.00 mL) se añadió TBAF 1 M en THF (3.20 mL, 3.20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró. El producto crudo se disolvió en DMF y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-70% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 3-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-

5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]oxetan-3-ol (16.5 mg, 5 %) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.27 (br d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.68 (br d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.61 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (br t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.88 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.91 (br s, 4H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.76 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.52 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.28 (br t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.54 (br s, 3H), 2.33 (br s, 3H), 1.76 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.62 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.35 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.00 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H). LCMS: RT = 1.29 min; (ES): m/z $(M+H)^+$ = 510.2. LCMS: columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min. Pureza de HPLC a 220 nm: 96 %.

Ejemplos 245 y 246

2-{[9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil}-3-fluoropiridina





enantiómero A, Ejemplo 245 **enantiómero B, Ejemplo 246**

Etapa 1: 3-Bromo-9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

A una mezcla de reacción agitada de 3-bromo-9-fluoro-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (50.0 mg, 0.146 mmol) y 2,2-Difluoroetanol (120 mg, 1.46 mmol) en NMP (0.50 mL) se añadió t-BuOK (131 mg, 1.17 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 17 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa de EtOAc se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar la mezcla cruda. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/10% de MeOH en DCM, RedySep SiO_2 12 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 3-bromo-9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (64.0 mg, 108 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (br s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.72 (td, *J* = 14.4, 3.7 Hz, 2H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.69 (s, 3H). HPLC: RT = 2.067 min

(Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 405.1; 407 (patrón de Br) $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-[9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-metansulfonil-5Hpirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Una solución agitada de 3-bromo-9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (62.3 mg, 0.154 mmol) y 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1-H-1,2,3-triazol (108 mg, 0.277 mmol) en DMF (0.80 mL) y Et_3N (0.0470 mL, 0.338 mmol) se purgó con nitrógeno. Mientras se purgaba con nitrógeno, a esta mezcla se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (21.3 mg, 0.0180 mmol) y yoduro de cobre (I) (4.39 mg, 0.0230 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se diluyó con solución acuosa al 10% de LiCl y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar la mezcla cruda. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/10% de MeOH en DCM, RedySep SiO_2 12 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 5-[9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (24.3 mg, 37 %). RMN-^{1}H (400

MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.68 (td, *J* = 13.0, 4.2 Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.25 (s, 3H). HPLC: RT = 1.750 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 425.2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 2-{[9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil}-3-fluoropiridina

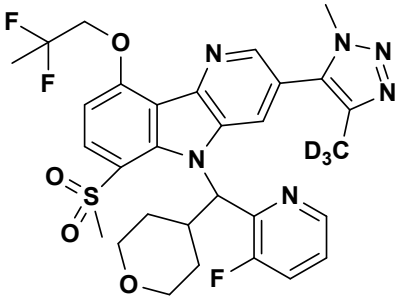
5-[9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (22.0 mg, 0.0520 mmol) y (3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (21.9 mg, 0.104 mmol) se combinaron en tolueno (0.50) en un baño de agua helada. A esta mezcla se añadió trifenilfosfina (27.2 mg, 0.104 mmol) y DIAD (0.0200 mL, 0.104 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 h y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/10% de MeOH en DCM, RedySep SiO_2 12 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 2-{[9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil}-3-fluoropiridina racémica (105 mg).

Esta mezcla racémica se separó por SFC prep quiral (Berger SFC MGII, columna: Chiral IB 25 X 2.1 cm ID, 5 µm tasa de flujo: 50.0 mL/min. Fase móvil: 78/22 CO_2/MeOH Longitud de onda del detector: 220 nm) para dar los enantiómeros A (1.10 mg, 3%) y B (1.00 mg, 3%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.51 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (br t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.69-6.42 (m, 1H), 4.73 (td, *J* = 14.3, 3.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (br d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.62 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.12 (br t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 0.42 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 618.3; SFC RT = 5.019 min (columna: Chiralcel IB 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min); enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.52 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.71-6.38 (m, 1H), 4.74 (td, *J* = 14.3, 3.2 Hz, 2H), 3.93-3.88 (m, 3H), 3.84 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.63 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.12 (br t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 0.42 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 618.3. SFC RT = 6.211 min (columna: Chiralcel

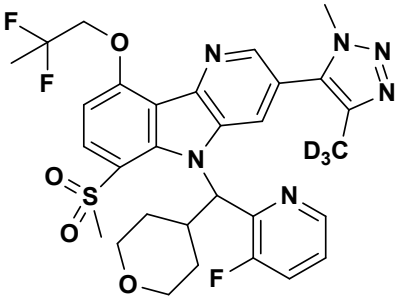
OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 247 y 248

2-{[9-(2,2-Difluoropropoxi)-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil}-3-fluoropiridina



enantiómero A, Ejemplo 247



enantiómero B, Ejemplo 248

Etapa 1: 3-Bromo-9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

A una mezcla de reacción agitada de 3-bromo-9-fluoro-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (50.0 mg, 0.146 mmol) y 2,2-Difluoropropan-1-ol (140 mg, 1.46 mmol) en NMP (0.50 mL) se añadió t-BuOK (131 mg, 1.17 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa de EtOAc se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar la mezcla cruda. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/10% de MeOH en DCM, RedySep SiO_2 12 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración

de las fracciones apropiadas proporcionó 3-bromo-9-(2,2-Difluoroetoxi)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (61.0 mg, 100 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (br s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.32-3.27 (m, 3H), 2.69 (s, 3H). HPLC: RT = 2.392 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 419; 421 (patrón de Br) $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-[9-(2,2-Difluoropropoxi)-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Una solución agitada de 3-bromo-9-(2,2-Difluoropropoxi)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (60.3 mg, 0.144 mmol) y 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1-H-1,2,3-triazol (101 mg, 0.259 mmol) en DMF (0.80 mL) y Et_3N (0.044 mL, 0.316 mmol) se purgó con nitrógeno. Mientras se purgaba con nitrógeno, a esta mezcla se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (19.9 mg, 0.0170 mmol) y yoduro de cobre (I) (4.11 mg, 0.0220 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 1.5 h. La mezcla enfriada se diluyó con solución acuosa al 10% de LiCl y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar la mezcla

cruda. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/10% de MeOH en DCM, RedySep SiO_2 12 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 5-[9-(2,2-Difluoropropoxi)-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (40.0 mg, 63 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 3H). HPLC: RT = 1.995 min (Chromolith ODS 4.6 x 50 mm (4 min grad) eluyendo con 10-90% de MeOH acuoso durante 4 min que contiene 0.1 % de TFA, 4 mL/min, controlando a 220 nm); MS (ES): m/z = 439.2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 2-{[9-(2,2-Difluoropropoxi)-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil}-3-fluoropiridina

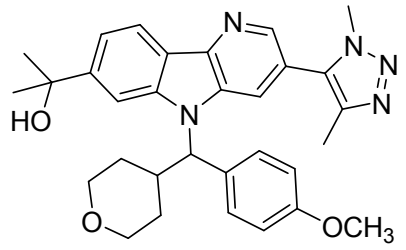
5-[9-(2,2-Difluoropropoxi)-6-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (38.0 mg, 0.0870 mmol) y (3-fluoropiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (36.6 mg, 0.173 mmol) se agitaron en tolueno (1.00 mL) en un baño de agua helada. A esta mezcla se añadió trifenilfosfina (45.5 mg, 0.173 mmol) y DIAD (0.0340 mL, 0.173 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 h y se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash 0% al 100% de solvente A/B = DCM/10% de MeOH en DCM, RedySep SiO_2 12 g, detectando a 254 nM y controlando a 220 nM). La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 2-{[9-(2,2-Difluoropropoxi)-6-metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il](oxan-4-il)metil}-3-fluoropiridina racémica (164 mg). Esta mezcla racémica se separó por SFC prep quiral (Berger SFC MGII, columna: Chiral IB 25 X 2.1 cm IB, 5 µm tasa de flujo: 50.0 mL/min. Fase móvil: 78/22 CO_2/MeOH Longitud de onda del detector: 220 nm) para dar los enantiómeros A (4.30 mg, 8%) y B (4.30 mg, 8%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.52 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (br t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.68 (br t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.63 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.34 (br t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.13 (br t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.97 (br t, *J* = 19.4 Hz, 3H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H), 0.44 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H) LCMS (M+H) = 632.3; SFC RT = 6.376 min (columna: Chiralcel IB 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.52 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (br t,

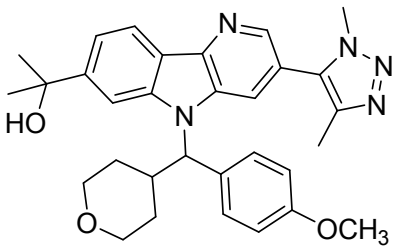
J = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.68 (br t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (br s, 1H), 3.63 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.13 (br t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.97 (br t, *J* = 19.4 Hz, 3H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 1H), 0.44 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 632.2; SFC RT = 7.707 min (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 70/30 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplos 249 y 250

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 249



enantiómero B, Ejemplo 250

Etapa 1: N-Metoxi-N-metiloxan-4-carboxamida

A un recipiente de base redonda de 500 mL que contiene una solución de ácido oxan-4-carboxílico (8.00 g, 61.5 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL), 1,1'-carbonildiimidazol (12.0 g, 73.8 mmol) se añadió en porciones. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (6.60 g, 67.6 mmol) se añadió luego en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separó. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (9.50 g, 89 %), que se usó sin purificación. RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3.99 (ddd, *J* = 11.5, 4.2, 2.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (td, *J* = 11.8, 2.4 Hz, 2H), 1.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.06 (br. s., 1H), 1.88-1.52 (m, 4H); LCMS (M+H) = 174.2; HPLC RT = 1.39 min (columna: Waters Sunfire C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 3.5 µm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min, luego se mantuvo durante 1.00 min a 100% de B; flujo: 4 mL/min; detección: UV a 220 nm).

Etapa 2: 4-(4-Metoxibenzoil)oxano

A un recipiente de base redonda de 100 mL que contiene una solución de 1-bromo-4-metoxibenceno (3.24 g, 17.3 mmol) en THF (10 mL) enfriado hasta -78 °C, 1.6 M nBuLi en hexanos (10.8 mL, 17.3 mmol) se añadió en porciones. La solución de reacción se volvió turbia y se agitó a -78 °C durante 10 min, luego a temperatura ambiente durante 10 min para dar una solución clara. La reacción luego se enfrió otra vez hasta -78 °C y se trató con una solución de N-metoxi-N-metiloxan-4-carboxamida (1.00 g, 5.77 mmol) en 5 mL de THF para dar una solución muy oscura. La solución se agitó a -78

°C durante 1 h. La reacción se neutralizó vertiéndola en una mezcla de hielo y solución acuosa saturada de NH_4Cl y extrayendo el producto en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró para dar un sólido blanquecino. La mezcla de producto crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente del 0% al 25% de EtOAc / DCM en 10 min) para dar el compuesto del título (1.02 g, 80%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07-7.86 (m, 2H), 7.06-6.91 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 3H), 3.66-3.31 (m, 3H), 2.06-1.69 (m, 4H); LCMS (M+H) = 221.0; HPLC RT = 0.80 min (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min, luego se mantuvo durante 0.2 min a 100% de B; flujo: 0.8 mL/min; detección: UV a 220 nm).

Etapa 3: (4-Metoxifenil)(oxan-4-il)metanol

Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con una solución de 4-(4-metoxibenzoil)oxano (1000 mg, 4.54 mmol) en MeOH (10 mL). La solución de reacción se enfrió en un baño de hielo. $NaBH_4$ sólido (258 mg, 6.81 mmol) se añadió lentamente en pequeños lotes a la solución de reacción. La reacción se agitó en un baño de hielo/agua durante 1 h. La reacción se neutralizó con agua y la solución de reacción se

concentró al vacío. La solución se acidificó con ácido cítrico hasta pH 4 y se extrajo con DCM (2x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La mezcla de producto crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente del 0% al 25% de EtOAc / DCM en 15 min) para dar el compuesto del título (0.910 g, 90 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.21 (m, 2H), 7.35-7.17 (m, 7H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.48-3.85 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.69-3.17 (m, 2H), 1.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.57-0.97 (m, 14H); LCMS (M-18) = 205; HPLC RT = 0.70 min (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min, luego se mantuvo durante 0.2 min a 100% de B; flujo: 0.8 mL/min; detección: UV a 220 nm).

Etapa 4: 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A un recipiente de base redonda de 25 mL que contiene una solución de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (85.0 mg, 0.265 mmol) y 4-metoxifenil)(oxan-4-il)metanol (118 mg, 0.529 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió trifenilfosfina sólida (139

mg, 0.529 mmol) y DIAD (0.103 mL, 0.529 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. La mezcla de producto crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente del 0% al 100% de EtOAc /CH_2Cl_2 en 15 min) para dar el compuesto del título (75.0 mg, 54%). LCMS (M+H) = 526; HPLC RT = 0.93 min (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min, luego se mantuvo durante 0.2 min a 100% de B; flujo: 0.8 mL/min; detección: UV a 220 nm).

Etapa 5: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

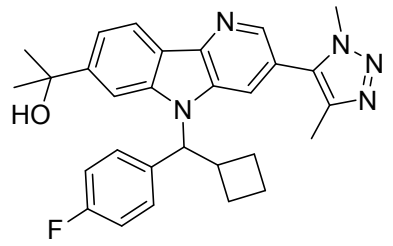
Un recipiente de base redonda de 25 mL que contiene 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-metoxifenil)(oxan-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (75.0 mg, 0.143 mmol) en THF (8 mL) se enfrió en un baño de hielo / MeOH. Una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 0.381 mL, 1.14 mmol) se añadió lentamente en porciones. La reacción se agitó en el baño de hielo / MeOH durante 15 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se reenfrió en un baño de hielo / MeOH y se

añadió otra porción de bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 0.381 mL, 1.14 mmol). Después de 15 min, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se reenfrió en el baño de hielo / MeOH y se neutralizó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluyó con solución acuosa al 10% de LiCl. La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2x) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla de producto crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna 24 g, gradiente del 0% al 100% de EtOAc /CH_2Cl_2 en 15 min) para dar el compuesto racémico del título, que se separó usando SFC prep quiral (columna: Chiralpak IB, 25 x 2 cm, 5 µm; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; flujo: 50 mL/min). El pico de elución más rápido se asignó como enantiómero A (16.0 mg, 20 %). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59-7.38 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.08-3.94 (m, 4H), 3.82 (dd, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.44-2.23 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.81-1.50 (m, 7H), 1.51-1.02 (m, 3H LCMS (M+H) = 526.5; HPLC RT = 8.08 min (columna: Sunfire C18 3.5 µm, 3.0 x 150 mm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; gradiente 0-100% de B durante 15 min; flujo: 1.0 mL/min; detección: UV a 220 nm); HPLC quiral RT = 8.778 min (columna:

Chiralpak IB, 250 X 4.6 mm, partícula de 5 um; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; tasa de flujo: 2.0 mL/min; detección: UV a 220 nm). El pico de elución más lento se asignó como enantiómero B (14.3 mg, 19 %). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56-8.22 (m, 1H), 8.22-8.01 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.73 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.00 (br. s., 2H), 3.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.39-3.15 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.65-1.40 (m, 6H), 1.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H) LCMS (M+H) = 526.5; HPLC RT = 1.608 min columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220 nm; HPLC quiral RT = 12.020 min (columna: Chiralpak IB, 250 X 4.6 mm, partícula de 5 um; fase móvil: 75/25 CO_2/MeOH; tasa de flujo: 2.0 mL/min; detección: UV a 220 nm).

Ejemplo 251

2-{5-[Ciclobutil(4-fluorofenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: Ciclobutil(4-fluorofenil)metanol

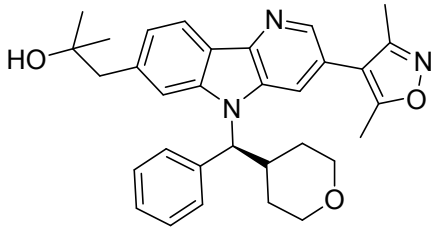
Una mezcla de magnesio (0.783 g, 32.2 mmol), bromociclobutano (4.35 g, 32.2 mmol) y 2 gotas de dibromoetano en THF (40.3 ml) se sonicó durante 2 min y luego se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C seguido por una adición lenta de una solución de 4-fluorobenzaldehído (2.00 g, 16.1 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se neutralizó con NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se separó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, gradiente del 0% al 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (1.50 g, 52%) en forma de un aceite incoloro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.58 (dd, *J* = 7.9, 3.3 Hz, 1H), 2.72-2.53 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 1.89-1.75 (m, 4H); LCMS (M+H-H_2O) = 163.1; HPLC RT = 0.87 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 2: 2-{5-[Ciclobutil(4-fluorofenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

Según los procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4 y 5 de 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (75.0 mg, 0.230 mmol) y ciclobutil(4-fluorofenil)metanol (84.0 mg, 0.480 mmol) se convirtieron en 2-{5-[ciclobutil(4-fluorofenil)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral para dar el compuesto del título (15.0 mg, 19%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H); LCMS (M+H) = 484.5; HPLC RT = 0.85 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min); SFC RT = 13.03 min (columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 89/11 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplo 252

1-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-2-metilpropan-2-ol



Etapa 1: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etilo

Una suspensión de 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (500 mg, 2.06 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.05 mg, 4.11 mmol) y acetato de potasio (606 mg, 6.17 mmol) en dioxano (4 mL) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. Aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (84.0 mg, 0.100 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 85 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó con sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 40 g, gradiente del 0% al 20% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (471 mg, 79%) en forma de un aceite incoloro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (M+H) = 291.3; HPLC RT = 1.03 min (columna: BEH C18

2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 2: 2-(4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)acetato de etilo

A una solución de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etilo (460 mg, 1.59 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (447 mg, 1.59 mmol) en THF (5 mL) se añadió fosfato tripotásico (2 M) (1.50 mL, 3.17 mmol). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno seguido por la adición de aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (64.7 mg, 0.0790 mmol). La reacción se calentó hasta 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contiene solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (25 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna 24 g, gradiente del 0% al 20% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (265 mg, 46%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (M+H) = 365.2; HPLC RT = 0.98 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 3: 2-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo

Una solución de 2-(4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)acetato de etilo (260 mg, 0.710 mmol) y DPPE (355 mg, 0.890 mmol) en o-diclorobenceno (2.4 mL) se calentó hasta 170 °C durante 2 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna 24 g, gradiente del 0% al 30% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (155 mg, 65%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); LCMS (M+H) = 334.9; HPLC RT = 0.84 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 4: 2-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo

A una suspensión de 2-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo (150 mg, 0.450 mmol) y ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (127 mg, 0.900 mmol) en DMF (2 mL), se añadió fosfato tripotásico (3 M en H_2O) (675 µl, 1.35 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno. $PdCl_2$(dppf) (16.5 mg, 0.0230 mmol) se añadió y la mezcla se

calentó en un vial a presión a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contiene solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (25 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna 24 g, gradiente del 0% al 5% MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (82.0 mg, 52%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); LCMS (M+H) = 350.3; HPLC RT = 0.68 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

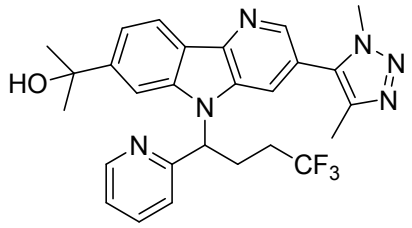
Etapa 5: 1-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-2-metilpropan-2-ol

Según los procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4 y 5 de 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 2-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-

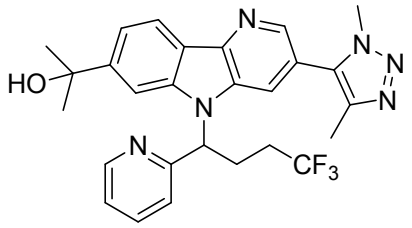
b]indol-7-il)acetato de etilo (30.0 mg, 0.0900 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (33.0 mg, 0.170 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (9.50 mg, 47%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 1H), 5.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.62 (td, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.74-1.57 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 12.2 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 510.4; HPLC RT = 0.81 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Ejemplos 253 y 254

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 253



enantiómero B, Ejemplo 254

Etapa 1: 4,4,4-Trifluoro-1-(piridin-2-il)butan-1-ol

A una mezcla de magnesio (0.340 g, 14.0 mmol) y dibromoetano (2 gotas) en THF (23.3 ml), se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (2.45 g, 14.0 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 40 min. La reacción se enfrió hasta 0 °C seguido por una adición lenta de picolinaldehído (1.00 g, 9.34 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se neutralizó con 2 mL de solución de NH_4Cl y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se separó, se concentró y se secó para obtener el compuesto del título (1.10 g, 57 %) en forma de un sólido marrón. RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52-8.42 (m, 1H), 7.86 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H); LCMS (M+H) = 206.2; HPLC RT = 0.49 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 2: 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol

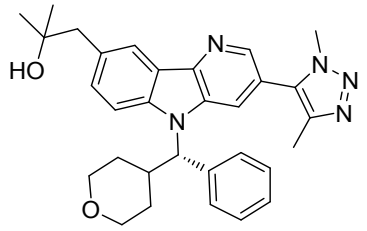
Según los procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4 y 5 de 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-

triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0.310 mmol) y 4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butan-1-ol (128 mg, 0.620 mmol) se convirtieron en 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol racémico, que se separó por SFC prep quiral para dar los enantiómeros A y B. Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (dd, *J* = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.2, 5.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.43 (dt, *J* = 14.7, 5.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 1H), 1.64 (s, 6H); LCMS (M+H) = 509.3; HPLC RT = 0.79 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min); SFC RT = 5.41 (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min). Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (dd, *J* = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.2,

5.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.64 (s, 6H); LCMS (M+H) = 509.4; HPLC RT = 0.79 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min); SFC RT = 6.68 (columna: Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm; fase móvil: 80/20 CO_2/MeOH; flujo: 2 mL/min).

Ejemplo 255

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2-metilpropan-2-ol



Etapa 1: 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo

Una suspensión de 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (5.00 g, 21.8 mmol), bis(pinacolato)diboro (11.1 g, 43.7 mmol) y acetato de potasio (6.43 g, 65.5 mmol) en dioxano (43.7 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. Aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.446 g, 0.546 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 85 °C durante 4 h. La reacción se

diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó con sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 220 g, gradiente del 0% al 40% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (6.00 g, 100%) en forma de un aceite incoloro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.36 (s, 12H); LCMS (M+H) = 277.3; HPLC RT = 0.99 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 2: 2-(3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)acetato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 2-(4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)acetato de etilo, 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (5.00 g, 18.1 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (5.10 g, 18.1 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (4.20 g, 66%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.64 (s, 3H); LCMS (M+H) = 351.1; HPLC RT = 0.93 min (columna: BEH C18 2.1 x

50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 3: 2-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)acetato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 2-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo, 2-(3-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)acetato de metilo (4.00 g, 11.4 mmol) y DPPE (5.67 g, 14.2 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (1.05 g, 29%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.64 (s, 3H); LCMS (M+H) = 319.1; HPLC RT = 0.78 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 4: 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)acetato de metilo

Una solución de 2-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)acetato de metilo (100 mg, 0.313 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (242 mg, 0.627 mmol), trietilamina (87.0 µl, 0.627 mmol) y yoduro de cobre (I) (8.95 mg, 0.0470 mmol) en DMF (2089 µl) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno.

Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (36.2 mg, 0.0310 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 4 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua, luego se extrajo dos veces con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con hidróxido de amonio, salmuera, se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna 24 g, gradiente del 0% al 5% MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (32.0 mg, 31 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); LCMS (M+H) = 336.2; HPLC RT = 0.59 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

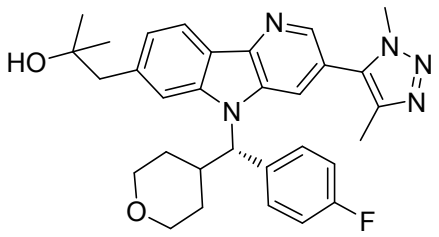
Etapa 5: 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il]-2-metilpropan-2-ol

Según los procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4 y 5 de 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-

triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)acetato de metilo (57.0 mg, 0.170 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (66.0 mg, 0.340 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16.0 mg, 19%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (br. s., 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.1, 2.6 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.63 (dd, *J* = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 1.49-1.36 (m, 1H), 1.27 (s, 6H); LCMS (M+H) = 510.4; HPLC RT = 0.80 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Ejemplo 256

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-2-metilpropan-2-ol



Etapa 1: 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)acetato de metilo, 2-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo (200 mg, 0.600 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (464 mg, 1.20 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (111 mg, 53%). LCMS (M+H) = 350.2; HPLC RT = 0.66 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

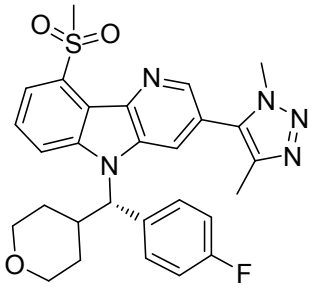
Etapa 2: 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-2-metilpropan-2-ol

Según los procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4 y 5 de 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo (55.0 mg, 0.160 mmol) y (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (66.2 mg, 0.320 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (3.20 mg, 4%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.77

(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 2H), 3.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.53-3.35 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.92 (br. s., 1H), 2.31 (br. s., 3H), 1.77 (s, 1H), 1.65 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.16-1.07 (m, 6H), 1.05 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 528.3; HPLC RT = 0.79 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Ejemplo 257

5-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano

Una suspensión de 1-bromo-2-(metilsulfonil)benceno (800 mg, 3.40 mmol), bis(pinacolato)diboro (1040 mg, 4.08 mmol) y acetato de potasio (668 mg, 6.81 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. Aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (139 mg, 0.170 mmol) se añadió y la

reacción se calentó hasta 95 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 40 g, gradiente del 0% al 40% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (626 mg, 65 %) en forma de un aceite incoloro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.61 (dtd, *J* = 18.6, 7.4, 1.5 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.43 (s, 12H); LCMS (M+H) = 283.2; HPLC RT = 0.89 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 2: 5-Bromo-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 2-(4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)acetato de etilo, 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (620 mg, 2.20 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (650 mg, 2.31 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (554 mg, 71%). LCMS (M+H) = 359.0; HPLC RT = 0.81 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8

mL/min).

Etapa 3: 3-Bromo-9-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 2-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo, 5-bromo-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina (550 mg, 1.54 mmol) y DPPE (767 mg, 1.93 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (201 mg, 40%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H); LCMS (M+H) = 327.0; HPLC RT = 0.76 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 4: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)acetato, 3-bromo-9-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (200 mg, 0.615 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (475 mg, 1.23 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (195 mg, 93%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.93 (dd, J =

7.5, 0.7 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); LCMS (M+H) = 342.1; HPLC RT = 0.60 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

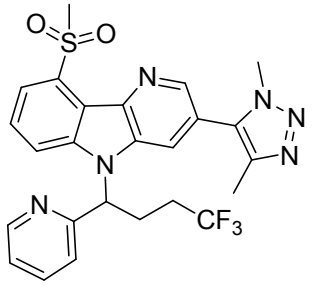
Etapa 5: 5-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

A una suspensión de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (50.0 mg, 0.146 mmol), (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (61.6 mg, 0.293 mmol) y trifenilfosfina (77.0 mg, 0.293 mmol) en THF (1.5 mL) enfriado en un baño de hielo se añadió DIAD (57.0 µl, 0.293 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (columna: Waters XBridge Phenyl, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-55% de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 min a 55% de B; flujo: 20 mL/min) para dar el compuesto del título (18.6 mg, 24%).RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (br. s., 1H), 7.96 (s, 2H), 7.88 (br. s., 1H), 7.75 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.05 (br. s., 3H),

3.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.33 (br. s., 3H), 1.72 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 0.94 (br. s., 1H); LCMS (M+H) = 534.2; HPLC RT = 0.83 min (columna: Chromolith ODS S5 4.6 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 4 mL/min).

Ejemplo 258

2-{1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il]-4,4,4-trifluorobutil}piridina

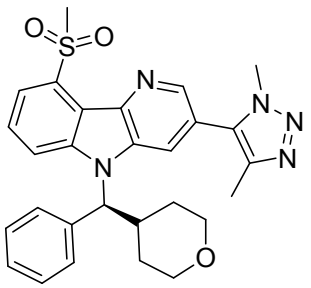


De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 5-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (50.0 mg, 0.150 mmol) y 4,4,4-trifluoro-1-(piridin-2-il)butan-1-ol (60.1 mg, 0.290 mmol) se convirtieron en 2-{1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il]-4,4,4-

trifluorobutil}piridine racémica, que se separó usando SFC prep quiral (columna: Chiral OD-H 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil: 77/23 CO_2/MeOH; flujo: 85 mL/min). El pico de elución más lento se concentró para dar 11.2 mg (15%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.74 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97-1.83 (m, 1H); LCMS (M+H) = 529.3; HPLC RT = 0.85 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Ejemplo 259

5-{9-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

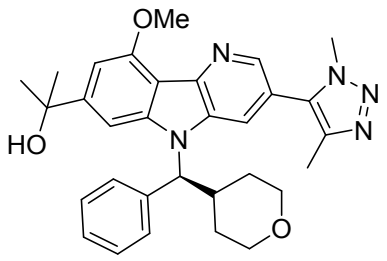


De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 5-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-

1,2,3-triazol, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (50.0 mg, 0.150 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (56.3 mg, 0.290 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (15.0 mg, 20%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.86 (br. s., 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.03 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.36 (quin, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.91 (br. s., 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.31 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 516.3; HPLC RT = 0.83 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Ejemplo 260

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano, 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (1.30 g, 5.30 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1.62 g, 6.37 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (820 mg, 53%). LCMS (M+H) = 293.2; HPLC RT = 0.97 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 2: 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-3-metoxibenzoato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 2-(4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)fenil)acetato de etilo, 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (820 mg, 2.81 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (831 mg, 2.95 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (705 mg, 68%). LCMS (M+H) = 367.0; HPLC RT = 0.98 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 3: 3-bromo-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al

descrito para 2-(3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo, 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-3-metoxibenzoato de metilo (620 mg, 1.69 mmol) y DPPE (841 mg, 2.11 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (238 mg, 42%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.99 (s, 3H); LCMS (M+H) = 335.1; HPLC RT = 0.74 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 4: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-il)acetato, 3-bromo-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (235 mg, 0.700 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (542 mg, 1.40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (151 mg, 61%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.76 (br. s., 1H), 8.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); LCMS (M+H) = 352.2; HPLC RT = 0.61 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA;

gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

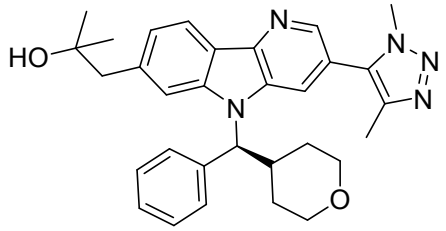
Etapa 5: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Según los procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4 y 5 de 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 0.430 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (123 mg, 0.640 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (7.90 mg, 4%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.37 (br. s., 2H), 5.58 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.07 (dd, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 3.4 Hz, 6H), 1.66 (td, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.41 (dd, *J* = 12.8, 4.2 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 526.5; HPLC RT = 0.71 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8 mL/min).

Ejemplo 261

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-

il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-2-metilpropan-2-ol

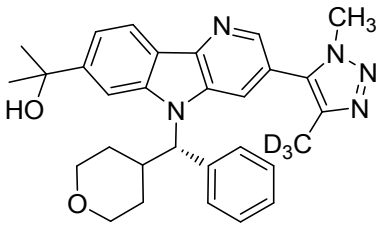


Según los procedimientos análogos a los descritos en las etapas 4 y 5 de 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)acetato de etilo (55.0 mg, 0.160 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (60.5 mg, 0.320 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (3.20 mg, 4%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.79 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 6H); LCMS (M+H) = 510.3; HPLC RT = 0.78 min (columna: BEH C18 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: Acetonitrilo con 0.05% de TFA; gradiente: 2-98% de B durante 1.6 min; flujo: 0.8

mL/min).

Ejemplo 262

2-{3-[4-($^2H_3$)Metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 4-($^2H_3$)Metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol

Una solución de ascorbato de sodio (344 mg, 1.74 mmol) en agua (2170 µL) se añadió a una solución agitada de trimetil($^2H_3$-prop-1-in-1-il)silano (preparado de acuerdo con la solicitud internacional PCT 2007112352, 4 de octubre de 2007, 200 mg, 1.74 mmol) y (azidometil)trimetilsilano (294 mg, 1.91 mmol) en *t*-BuOH (4340 µL) a temperatura ambiente. Sulfato de cobre (II) pentahidrato (87.0 mg, 0.347 mmol) en agua (2170 µL) se añadió posteriormente gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de diluirla con agua (10 mL) y acetato de etilo (20 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo adicional (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía

en columna de gel de sílice con a gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-60%). 4-($^2H_3$)Metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (125 mg, 0.725 mmol, 42 %) se aisló en forma de un aceite incoloro. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (br. s., 1H), 3.89 (s, 2H), 0.15 (s, 9H); LC/MS (M+H) = 173.2; LC/MS RT = 1.20 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (174 mg, 0.363 mmol), 4-($^2H_3$)metil-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (125 mg, 0.725 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (25.5 mg, 0.0360 mmol) y acetato de tetrametilamonio (72.5 mg, 0.544 mmol) se agitaron en NMP (1810 µL) a 90 °C bajo N_2 (g) durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar posteriormente hasta temperatura ambiente antes de añadir porciones adicionales de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (25.5 mg, 0.0360 mmol) y acetato de tetrametilamonio (72.5 mg, 0.544 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N_2 (g) y se calentó

durante 24 h adicionales. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el material crudo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice con a gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-100%) para obtener 3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (51.0 mg, 0.102 mmol, 28 %). RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8.73 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (br. s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 6.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.35-3.52 (m, 2H), 3.25 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.59-1.77 (m, 2H), 1.27-1.40 (m, 1H), 0.96 (d, J = 13.9 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 499.3; LC/MS RT = 1.10 min (columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7u; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 2-98% de B durante 1.5 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 3: 2-{3-[4-($^2H_3$)Metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

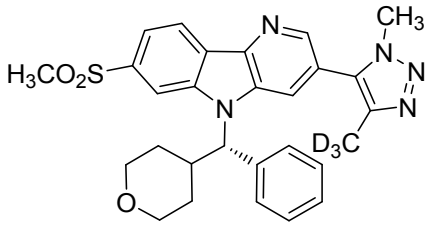
Metil-litio (251 µl, 0.401 mmol) en Et_2O se añadió a una solución agitada de 3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (50.0 mg, 0.100 mmol) en THF

(1000 µL) bajo N_2 (g) a -78 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (8 mL) y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) mientras seguía a -78 °C. La mezcla se retiró del baño frío y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 metanol: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 metanol: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 40-100% de B durante 5 min, luego se mantuvo durante 20 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. El material luego se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se

combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (6.70 mg, 0.0130 mmol, 13 %). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.53-3.36 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 7H), 1.40-1.25 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H);); LC/MS (M+H) = 499.3; LC/MS RT = 0.92 min (columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7u; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 2-98% de B durante 1.5 min; flujo: 0.8 mL/min).

Ejemplo 263

5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 4-($^2H_3$)Metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

TBAF (60.9 ml, 60.9 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-($^2H_3$)metil-1-((trimetilsilil)metil)-

1H-1,2,3-triazol (preparado en vía a 3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 8.75 g, 50.8 mmol) y agua (1.83 mL, 102 mmol) en THF (203 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h antes de retirarla del baño frío y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron de la capa acuosa a presión reducida. El aceite resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice con a gradiente de metanol en acetato de etilo (0-20%). 1-Metil-4-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol (4.67 g, 46.6 mmol, 92 %) se aisló en forma de un aceite amarillo. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 3.98 (s, 3H); LC/MS (M+H) = 101.2; LC/MS RT = 0.57 min (columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7u; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 2-98% de B durante 1.5 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 2: 4-($^2H_3$)Metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol

n-BuLi (9.59 mL, 24.0 mmol) en hexanos se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-metil-4-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol (2.00 g, 20.0 mmol) en THF (49.9 mL) a -78 °C bajo N_2 (g). Se formó un precipitado blanco después de la adición. La reacción se agitó a esta temperatura durante 30

min antes de añadir cloruro de tributilestaño (5.96 mL, 22.0 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 10 min más antes de retirar el baño helado y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 mL) y se diluyó con LiCl acuoso al 10% (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter dietílico (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice con a gradiente de acetato de etilo en hexanos (0-50%). 1-Metil-5-(tributilestanil)-4-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol (6.02 g, 15.5 mmol, 77 %) se aisló en forma de un aceite incoloro. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.97 (s, 3H), 1.62-1.39 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.24-1.10 (m, 6H), 0.91-0.83 (m, 9H).

Etapa 3: 5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Una solución de (S)-3-bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (139 mg, 0.278 mmol), 1-metil-5-(tributilestanil)-4-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol (119 mg, 0.306 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (32.2 mg, 0.0280 mmol),

yoduro de cobre (I) (10.6 mg, 0.0560 mmol) y trietilamina (46.6 µL, 0.334 mmol) en DMF (2783 µL) se desgasificó usando N_2 (g) durante 3 min. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 80 °C durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el material crudo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice con a gradiente de metanol en acetato de etilo (0-20%). 5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (114.0 mg, 0.215 mmol, 77 %) se aisló en forma de un sólido blanco. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (br. s., 1H), 8.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 519.3; LC/MS RT = 1.41 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 264-267

Los compuestos en la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para 5-{7-

metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. La conversión de intermediarios de éster metílico en los compuestos finales se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-{3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (Etapa 3):

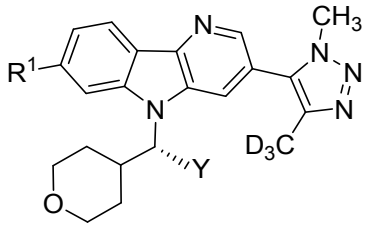
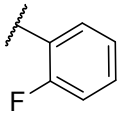
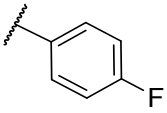
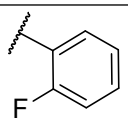
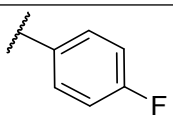


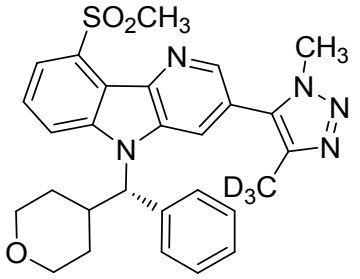
Tabla 9

Ejemplo	R^1	Y	LC/MS RT (min)	LC/MS (M+H)	Método de LC/MS
264	CH_3O_2S–		1.46	537.2	A
265	CH_3O_2S–		1.88	537.2	B
266	$HO(CH_3)_2C$–		1.39	517.3	A
267	$HO(CH_3)_2C$–		1.49	517.3	A

Condiciones de HPLC para la Tabla 9: Método A: columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min. Método B: columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 MeOH:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 MeOH:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min.

Ejemplo 268

5-{9-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 5-{9-Metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Una solución de 3-bromo-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol (preparado en vía a 5-{5-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol, 300 mg, 0.923 mmol), 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-

1,2,3-triazol (395 mg, 1.02 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (107 mg, 0.0920 mmol), yoduro de cobre (I) (35.1 mg, 0.185 mmol) y Et_3N (154 µL, 1.11 mmol) en DMF (9230 µL) se desgasificó usando N_2 (g) durante 3 min. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice con a gradiente de metanol en acetato de etilo (0-15%). 5-{9-Metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (121 mg, 0.352 mmol, 38 %) se aisló en forma de un sólido gomoso. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); LC/MS (M+H) = 345.2; LC/MS RT = 1.04 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: (R)-Ciclohexil(fenil)metil metansulfonato

Cloruro de metansulfonilo (24.3 µL, 0.312 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de (R)-ciclohexil(fenil)metanol (preparado en vía a (S)-2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 40.0 mg, 0.208 mmol) y

Et_3N (58.0 µL, 0.416 mmol) en DCM (2080 µL) a 0 °C bajo N_2 (g). La reacción se agitó durante 15 min antes de retirar el recipiente de reacción del baño frío y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (5 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 7 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: 5-{9-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

5-{9-Metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (40.0 mg, 0.116 mmol), metansulfonato de (R)-ciclohexil(fenil)metilo (62.8 mg, 0.232 mmol) y carbonato de cesio (151 mg, 0.465 mmol) se agitaron en DMF (581 µL) a 60 °C bajo N_2 (g) durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B;

flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (12.7 mg, 0.0240 mmol, 21 %). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86-8.34 (m, 3H), 7.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92-7.77 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (br. s., 3H), 3.91 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 3.27 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 519.3; LC/MS RT = 1.46 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 269 y 270

Los compuestos en la Tabla 10 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol:

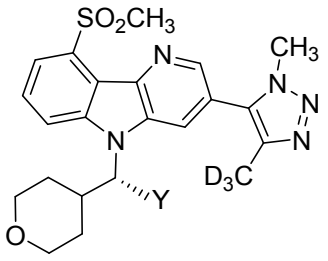
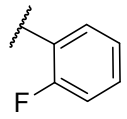
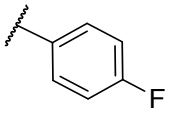


Tabla 10

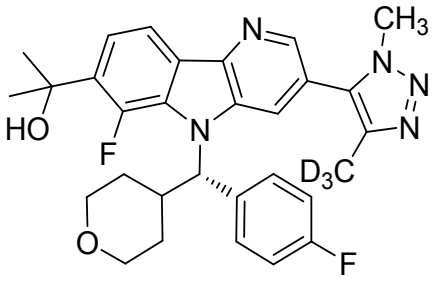
Ejemplo	Y	LC/MS RT (min)	LC/MS (M+H)	Método de LC/MS
269		1.06	537.1	A
270		1.49	537.3	B

Condiciones de HPLC para la Tabla 10: Método A: columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7u; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 2-98% de B durante 1.5 min; flujo: 0.8 mL/min. Método B: columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min.

Ejemplo 271

2-{6-Fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-

($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 6-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (preparado en vía a (1R)-1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol, 12.5 mg, 0.0370 mmol), metansulfonato de (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (preparado de acuerdo con la Etapa 2 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 15.8 mg, 0.0550 mmol) y carbonato de cesio (29.7 mg, 0.0910 mmol) se agitaron en DMF (183 µL) a 60 °C bajo N_2 (g) durante 16 h. Una segunda porción de metansulfonato

de (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (15.8 mg, 0.0550 mmol) y carbonato de cesio (29.7 mg, 0.0910 mmol) se añadieron. La reacción se calentó hasta 60 °C durante 16 h más. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el material se usó sin purificación adicional. LC/MS (M+H) = 535.4; LC/MS RT = 1.66 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

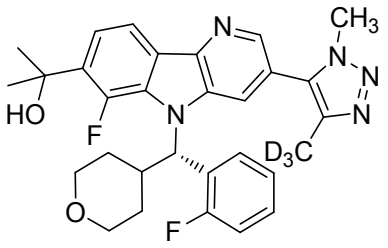
Etapa 2: 2-{6-Fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

Bromuro de metilmagnesio (355 µL, 1.07 mmol, 3 M) se añadió a una solución agitada de 6-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (19.0 mg, 0.0360 mmol) en THF (355 µL) bajo N_2 (g) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción luego se neutralizó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (8 mL) y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) mientras aún estaba a -20 °C. La mezcla se retiró del baño frío y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las

capas se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 30-70% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{6-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (1.30 mg, 2.47 µmol, 7 %). LC/MS (M+H) = 535.4; LC/MS RT = 1.49 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 272

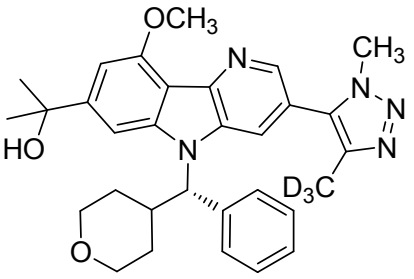
2-{6-Fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



2-{6-Fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (3.60 mg, 6.73 µmol, 19%) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para 2-{6-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 535.4; LC/MS RT = 1.44 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 273

2-{9-Metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-

triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una solución de 3-bromo-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (preparado en vía a 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 300 mg, 0.895 mmol), 1-metil-5-(tributilestanil)-4-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol (preparado en vía a 5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 383 mg, 0.985 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (103 mg, 0.0900 mmol), yoduro de cobre (I) (34.1 mg, 0.179 mmol) y Et_3N (150 µL, 1.07 mmol) en DMF (8950 µL) se desgasificó usando N_2 (g) durante 3 min. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice con a gradiente de metanol en acetato de etilo (0-10%). 9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se aisló en forma de un sólido cristalino amarillo (239 mg, 0.673 mmol, 75 %). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); LC/MS (M+H) = 555.3; LC/MS RT = 1.03 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm

3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (40.0 mg, 0.113 mmol), metansulfonato de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (preparado en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 61.0 mg, 0.226 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0.451 mmol) se agitaron en DMF (564 µL) a 60 °C bajo N_2 (g) durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el material se usó sin purificación adicional. LC/MS (M+H) = 529.5; LC/MS RT = 1.39 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 3: 2-{9-Metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

Bromuro de metilmagnesio (1120 µL, 3.35 mmol) se añadió a una solución agitada de 9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (59.0 mg, 0.112 mmol) en THF (1120 µL) bajo N_2 (g) a -20 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (8 mL) y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) mientras aún estaba a -20 °C. La mezcla de reacción se retiró del baño frío y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 metanol: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 metanol: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 30-70% de B durante 30 min, luego un mantenimiento de 5

min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{9-metoxi-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (20.4 mg, 0.0370 mmol, 33%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.38-8.22 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.78 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 6H), 3.89 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.35-1.20 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 529.5; LC/MS RT = 1.18 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 274 y 275

Los compuestos en la Tabla 11 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para 2-{9-metoxi-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol:

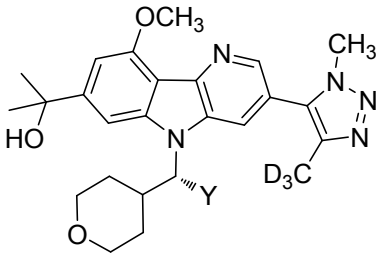
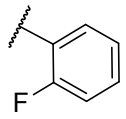
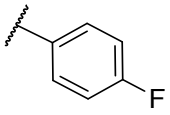


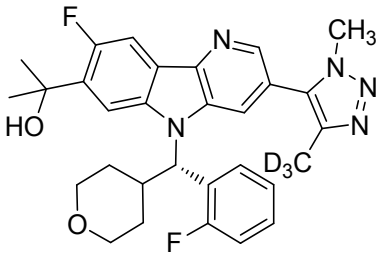
Tabla 11

Ejemplo	Y	LC/MS RT (min)	LC/MS (M+H)	Método de LC/MS
274		1.19	547.8	A
275		1.21	547.5	A

Condiciones de HPLC para la Tabla 11: Método A: columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min.

Ejemplo 276

2-{8-Fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

8-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (preparado en vía a 2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 105 mg, 0.307 mmol), metansulfonato de (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (preparado de modo similar a la Etapa 2 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, 221 mg, 0.767 mmol) y carbonato de cesio (400 mg, 1.23 mmol) se agitaron en DMF (1530 µL) a 60 °C bajo N_2 (g) durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y 8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se usó sin purificación adicional.

LC/MS (M+H) = 535.3; LC/MS RT = 2.48 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 2-{8-Fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

Bromuro de metilmagnesio (2990 µL, 8.98 mmol) se añadió a una solución agitada de 8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (160 mg, 0.299 mmol) en THF (2990 µL) bajo N_2 (g) a -20 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (8 mL) y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) mientras aún estaba a -20 °C. La mezcla se retiró del baño frío y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95

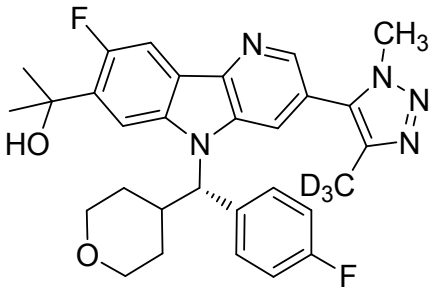
acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga.

El material luego se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 metanol: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 metanol: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 40-80% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (16.3 mg, 0.0290 mmol, 10%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.94 (br. s., 1H), 5.55 (s, 1H), 4.00 (br. s., 3H), 3.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 3.26-3.11 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.64-1.48 (m, 7H), 1.32 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 0.79 (br. s., 1H); LC/MS (M+H) = 535.3; LC/MS RT = 2.23 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u;

fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 277

2-{8-Fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



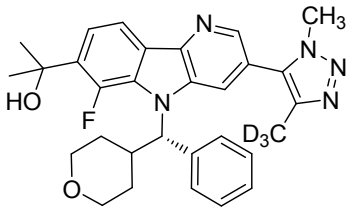
Etapa 1: 2-{8-Fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-{8-Fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (12.3 mg, 22.0 µmol, 7%) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para 2-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.76

(d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.64-1.44 (m, 7H), 1.36-1.21 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 535.3; LC/MS RT = 2.30 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 278

2-{6-Fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 5-{7-Cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

5-{7-Cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (680 mg, 2.13 mmol, 85%) se preparó a partir de 3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (preparado en vía a 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-

5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol) de acuerdo con la Etapa 1 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); LC/MS (M+H) = 319.2; LC/MS RT = 1.30 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 5-{7-Cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Di-terc-butil azodicarboxilato (108 mg, 0.471 mmol) en THF (1 mL) se añadió gota a gota a una solución agitada de trifenilfosfina (123 mg, 0.471 mmol) en THF (2350 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de añadir (R)-oxan-4-il(fenil)metanol (preparado en vía a (S)-2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 90.0 mg, 0.471 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó durante 10 min adicionales antes de añadir 3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (75.0 mg, 0.235 mmol) en THF (1 mL) gota a gota durante 10 min más. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 h. TFA (181

µL, 2.35 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Fosfato de potasio monobásico (5 mL, 1.5 M) se añadió a la mezcla de reacción, seguido por acetato de etilo (10 mL). Las capas se separaron y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó usando HPLC preparatoria en fase inversa (TFA/acetonitrilo/agua). 5-{7-Cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (116 mg, 0.235 mmol, 100 %) se aisló en forma de un aceite amarillo. LC/MS (M+H) = 494.1; LC/MS RT = 1.88 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 3: 1-{6-Fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ona

Una solución de 5-{7-cloro-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (116 mg, 0.235 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (170 mg, 0.471

mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21.6 mg, 0.0240 mmol), triciclohexilfosfina (13.2 mg, 0.0470 mmol) y carbonato de cesio (153 mg, 0.471 mmol) en dioxano (2350 µL) se desgasificó con N_2 (g) durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó luego a 105 °C durante 72 h. HCl acuoso 1 N (2 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con fosfato de potasio monobásico acuoso 1.5 M (5 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. 1-{6-Fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ona se usó sin purificación adicional. LC/MS (M+H) = 501.5; LC/MS RT = 1.60 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 4: 2-{6-Fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

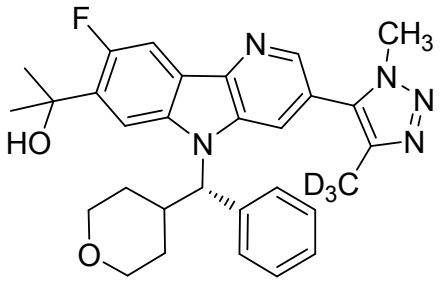
Bromuro de metilmagnesio (2360 µL, 7.07 mmol) se añadió a una solución agitada de 1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-

il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ona (118 mg, 0.236 mmol) en THF (2360 µL) bajo N_2 (g) a -20 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (8 mL) y se diluyó con acetato de etilo (20 mL) mientras aún estaba a -20 °C. La mezcla se retiró del baño frío y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (11.1 mg, 0.0210 mmol, 9%). RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8.51 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.66 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 3.82-3.97 (m, 4H),

3.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.33 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 517.5; LC/MS RT = 1.46 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 279

2-{8-Fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 5-{7-Cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

5-{7-Cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (334 mg, 1.05 mmol, 78%) se preparó a partir de 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (preparado en vía a 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-

il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol) de acuerdo con la Etapa 1 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H); LC/MS (M+H) = 319.2; LC/MS RT = 1.28 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 5-{7-Cloro-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

5-{7-Cloro-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (60.7 mg, 0.123 mmol, 78%) se preparó a partir de 5-{7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol de acuerdo con la Etapa 2 en vía a 2-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 493.5; LC/MS RT = 1.74 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10

acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 3: 1-{8-Fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ona

1-{8-Fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ona se preparó a partir de 5-{7-cloro-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 2-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 501.3; LC/MS RT = 1.15 min (columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7u; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 2-98% de B durante 1.5 min; flujo: 0.8 mL/min).

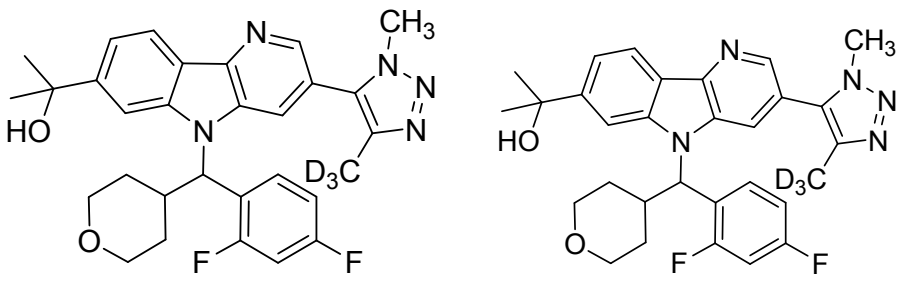
Etapa 4: 2-{8-Fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-{8-Fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (4.40 mg, 8.52 µmol, 17%) se preparó a partir de 1-{8-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-

metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ona de acuerdo con la Etapa 4 en vía a 2-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8.53 (s, 1H), 8.38-8.49 (m, 1H), 8.20-8.27 (m, 1H), 7.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 5.74 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.26 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.48-1.65 (m, 7H), 1.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 12.5 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 517.3; LC/MS RT = 1.45 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 280 y 281

2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 280 **enantiómero B, Ejemplo 281**

Etapa 1: 3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (400 mg, 1.23 mmol, 100%) se preparó a partir de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo de acuerdo con la Etapa 1 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.94 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H).

Etapa 2: 5-[(2,4-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

5-[(2,4-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se preparó a partir de 3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo y (2,4-difluorofenil)(oxan-4-il)metanol (preparado

en vía a 2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol) de acuerdo con la Etapa 2 en vía a 2-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 535.1; LC/MS RT = 1.15 min (columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7u; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 2-98% de B durante 1.5 min; flujo: 0.8 mL/min).

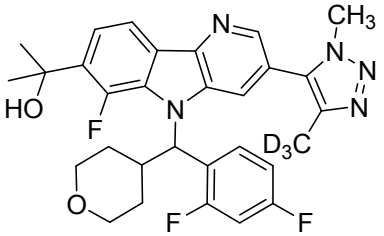
Etapa 3: 2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol se preparó a partir de 5-[(2,4-difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo de acuerdo con la Etapa 2 en vía a 2-{6-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. Los enantiómeros A y B se separaron usando SFC quiral (columna: Chiralcel OD-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; **fase móvil**: 15% de metanol en CO_2, 150 bar; flujo: 70 mL/min; temperatura 35

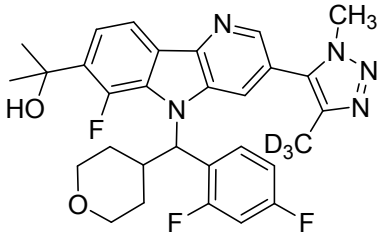
°C). El primer enantiómero eluido se definió como enantiómero A (11.4 mg, 0.0210 mmol, 13%) y el segundo enantiómero eluido se definió como enantiómero B (13.7 mg, 0.0250 mmol, 15%). RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8.35-8.72 (m, 2H), 8.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (br. s, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 5.99 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.34-3.54 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.45-1.66 (m, 6H), 1.28-1.42 (m, 1H), 0.74-0.89 (m, 1H); LC/MS (M+H) = 535.6; LC/MS RT = 1.32 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 282 y 283

2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 282



enantiómero B, Ejemplo 283

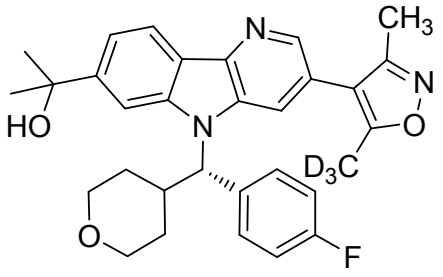
Etapa 1: 2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-

il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol se preparó a partir de materiales de partida descritos previamente según la vía a 2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. Los enantiómeros A y B se separaron usando HPLC preparatoria quiral (columna: Chiralpak OD 21 X 250 mm 10u; fase móvil: 13% de etanol en heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min). El primer enantiómero eluido se definió como enantiómero A (3.50 mg, 6.33 µmol, 6%) y el segundo enantiómero eluido se definió como enantiómero B (3.70 mg, 6.70 µmol, 6%). RMN-^1H (DMSO-d_6) δ: 8.49-8.56 (m, 1H), 8.22-8.33 (m, 1H), 8.07-8.14 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 2H), 6.17-6.30 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 4H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.25 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.66 (br. s., 6H), 1.31-1.43 (m, 2H), 0.99-1.09 (m, 1H); LC/MS (M+H) = 553.3; LC/MS RT = 1.50 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 284

2-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se preparó a partir de 3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (preparado en vía a 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol) y metansulfonato de (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo de acuerdo con las etapas 2 y 3 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol). LC/MS (M+H) = 514.3; LC/MS RT = 1.71 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2:

2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol (40.0 mg, 0.0780 mmol, 50%) se preparó a partir de 3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo de acuerdo con la Etapa 2 en vía a 2-{6-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 514.3; LC/MS RT = 1.36 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

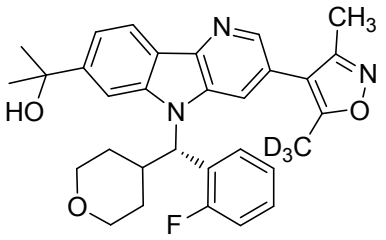
Etapa 3: 2-{5-[(S)-(4-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol (40.0 mg, 0.0780 mmol) y terc-butóxido de sodio (44.9 mg, 0.467 mmol) se agitaron en CD_3OD (779 µL) a 80 °C durante 16 h. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con

10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 40-80% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (8.40 mg, 0.0160 mmol, 20%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.54-3.29 (m, 4H), 3.25 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 517.3; LC/MS RT = 1.36 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 285

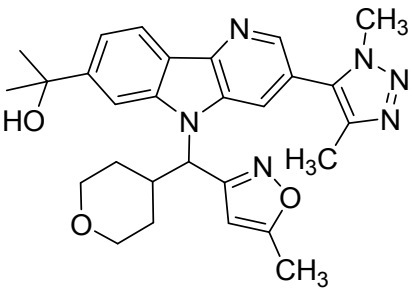
2-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

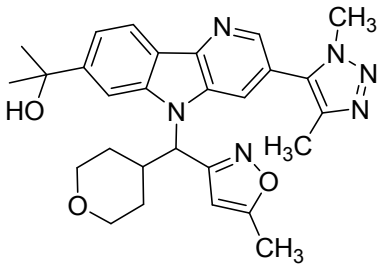


2-{5-[(S)-(2-Fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (23.0, 0.0450 mmol, 38%) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para 2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.30-8.07 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.55-3.32 (m, 3H), 3.27-3.14 (m, 1H), 2.29 (br. s., 3H), 1.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.67-1.43 (m, 7H), 1.43-1.25 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 517.4; LC/MS RT = 1.37 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 286 y 287

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 286 **enantiómero B, Ejemplo 287**

Etapa 1: (5-Metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metanol

4-Bromooxano (270 µL, 2.42 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de magnesio (58.9 mg, 2.42 mmol) y un cristal de yodo en THF (1700 µL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de añadir 5-metil-1,2-oxazol-3-carbaldehído (119 µL, 1.28 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción luego se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una mínima cantidad de solución saturada acuosa de cloruro de amonio (5 mL) y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material de reacción crudo se purificó usando HPLC preparatoria en fase inversa (TFA/acetonitrilo/agua). (5-Metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metanol (90.9 mg, 0.461 mmol, 36 %) se aisló en forma de un aceite incoloro. LC/MS (M+H) = 198.2; LC/MS RT = 0.84 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: Metansulfonato de (5-Metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metilo

Metansulfonato de (5-Metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metilo (119 mg, 0.431 mmol, 94%) se preparó a partir de (5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metanol de acuerdo con la Etapa 2 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.37 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H), 3.42-3.18 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (dtd, *J* = 11.5, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.47-1.18 (m, 2H), 0.98 (br. s., 1H).

Etapa 3: 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se preparó a partir de metansulfonato de (5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metilo y 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (preparado en vía a 2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol) de

acuerdo con la Etapa 3 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. LC/MS (M+H) = 501.3; LC/MS RT = 1.42 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 4: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol se preparó a partir de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 2-{3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-65% de B durante 30 min, luego un mantenimiento

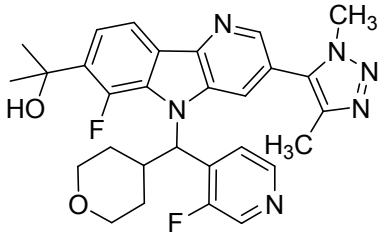
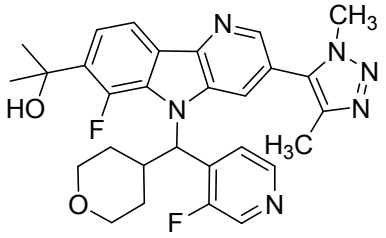
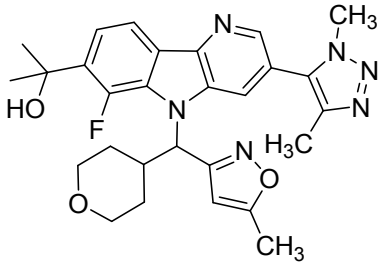
de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico. Los enantiómeros A y B se separaron usando HPLC preparatoria quiral (columna: Chiralpak OD 21 X 250 mm 10u; fase móvil: 10% de etanol en heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min). El primer enantiómero eluido se definió como enantiómero A (6.10 mg, 0.0120 mmol, 4%) y el segundo enantiómero eluido se definió como enantiómero B (6.00 mg, 0.0120 mmol, 4%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 5.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.19 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.35-2.28 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.33-1.15 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 501.3; LC/MS RT = 1.19 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

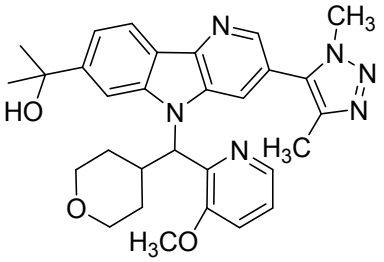
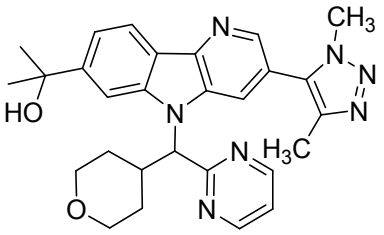
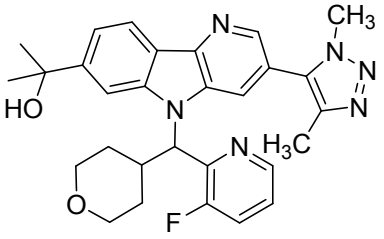
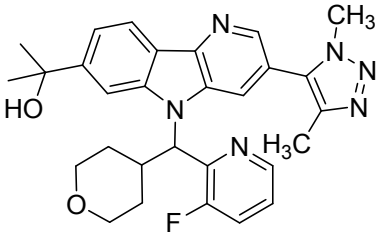
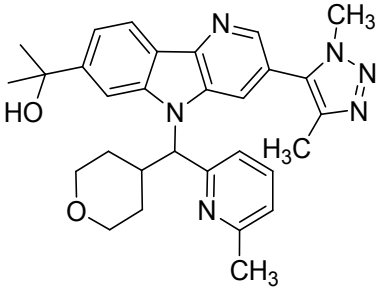
Ejemplos 288-307

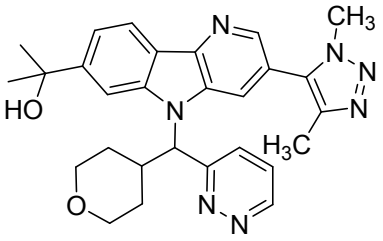
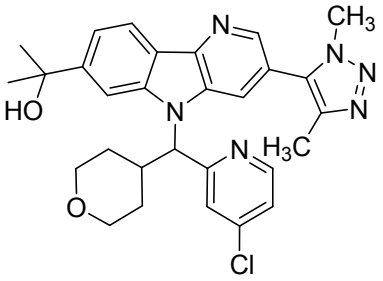
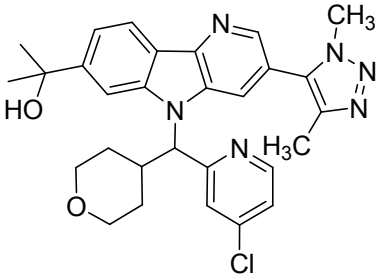
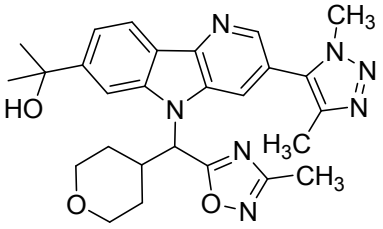
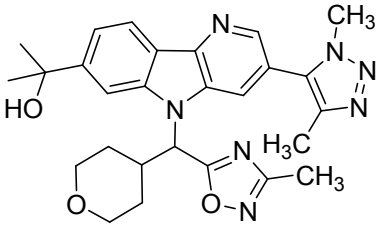
Los compuestos en la Tabla 12 se prepararon a

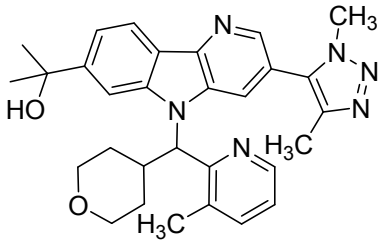
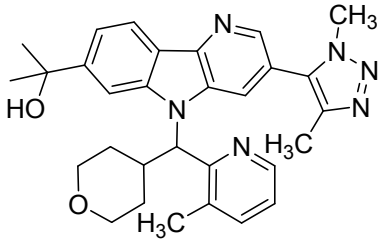
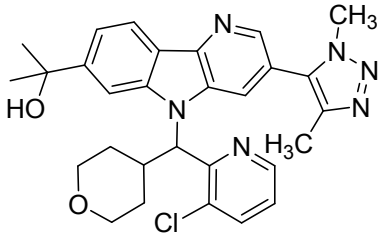
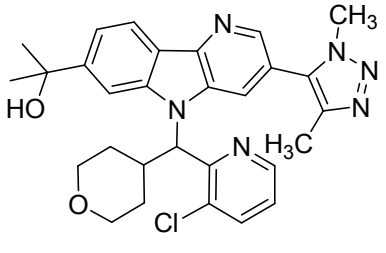
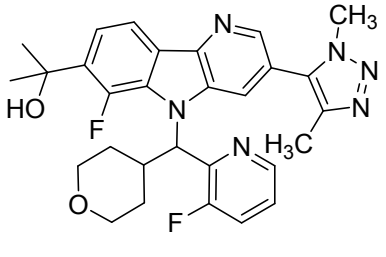
partir de materiales de partida asequibles en comercios o descritos previamente de acuerdo con procedimientos análogos descritos para 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 2-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol o 2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol:

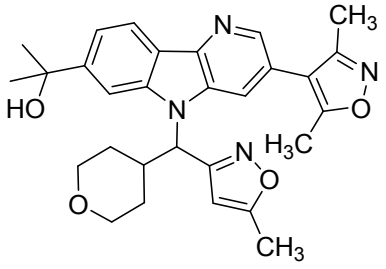
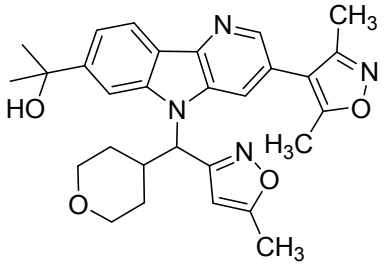
Tabla 12

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
288 enantiómero A		29.60	A	533.3
289 enantiómero B		36.73	A	533.3
290 enantiómero B		22.68	B	519.3

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
291[A]		2.06	C	527.3
292[A] enantiómero A		1.88	D	498.3
293[A] enantiómero A		17.94	E	515.3
294[A] enantiómero B		25.67	E	515.3
295[A] enantiómero A		15.41	E	511.3

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
296[A] enantiómero A		19.86	E	498.4
297[A] enantiómero A		12.58	F	531.4
298[A] enantiómero B		16.29	F	531.4
299[A,B] enantiómero A		18.75	G	502.5
300[A,B] enantiómero B		22.33	G	502.5

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
301[A] enantiómero A		12.25	E	511.5
302[A] enantiómero B		16.01	E	511.5
303[A] enantiómero A		1.44	H	531.4
304[A] enantiómero B		1.44	H	531.4
305[A] enantiómero B		80.08	I	533.5

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
306 enantiómero A		34.43	J	501.5
307 enantiómero B		39.51	J	501.5

Nota al pie A: Los compuestos finales se prepararon usando metil-litio de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 2-{3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol.

Nota al pie B: (3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(oxan-4-il)metanol preparado de acuerdo con Amarasinghe, K. D. D.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3629–3631.

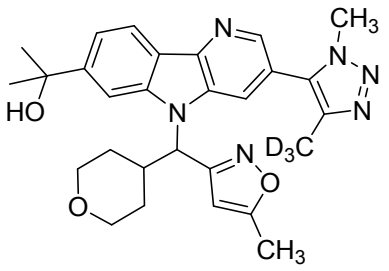
Condiciones de HPLC para la Tabla 12: Método A: columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 20:80 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método B: columna: Chiralcel AD-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 10% de metanol en CO_2, 100 Bar;

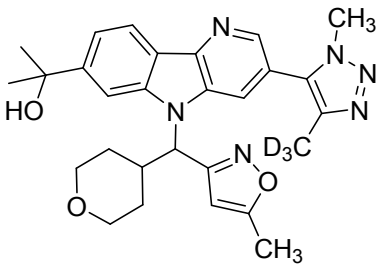
flujo: 70 mL/min. Método C: columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2.0 MM 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 0.8 mL/min. Método D: columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 0.8 mL/min. Método E: columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 15:85 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método F: columna: Chiralcel OD-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 20% de metanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min. Método G: columna: Chiralcel OD-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 15% de metanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min. Método H: columna: Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0% de B, 0-100% de B durante 3 min, luego a 0.5 min de mantenimiento a 100% de B; flujo: 1 mL/min. Método I: columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 12:78 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método J: columna: Chiralcel OD-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 10% de metanol en

CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min.

Ejemplos 308 y 309

2-{5-[(5-Metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 308 **enantiómero B, Ejemplo 309**

Etapa 1: 5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se preparó a partir de 3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (preparado en vía a 2-{5-[(2,4-Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol) y (5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il) metansulfonato (prepared en

la Etapa 2 en vía a 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol) de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 504.3; LC/MS RT = 1.43 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 2-{5-[(5-Metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-{5-[(5-Metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol se preparó a partir de 5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 en vía a 6-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A:

5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico. Los enantiómeros A y B se separaron usando HPLC preparatoria quiral (columna: Chiralcel OD 21 X 250 mm partículas de 10 µm; fase móvil A: heptano con 0.1% de dietilamina; fase móvil B: etanol; gradiente: 12% de B durante 41 min; flujo: 15 mL/min). El primer enantiómero eluido se definió como enantiómero A (6.60 mg, 0.0130 mmol, 9%) y el segundo enantiómero eluido se definió como enantiómero B (6.90 mg, 0.0140 mmol, 9%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (br. s., 1H), 5.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.46-3.32 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.33-1.19 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 504.5; LC/MS RT = 1.22 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C;

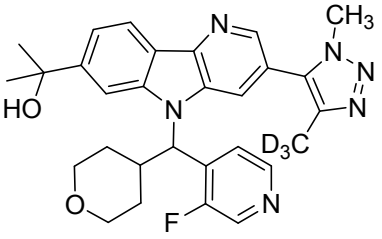
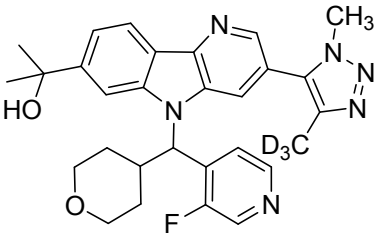
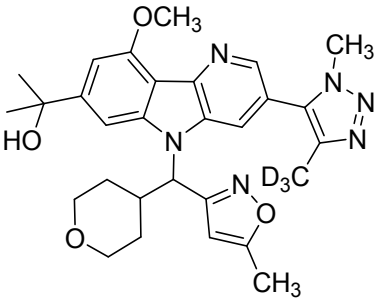
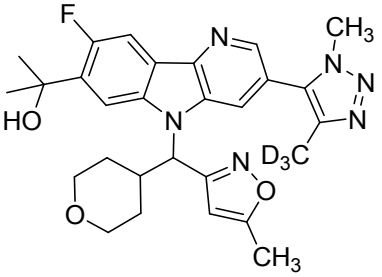
gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

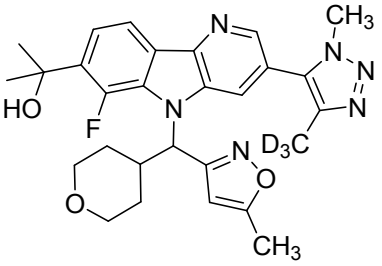
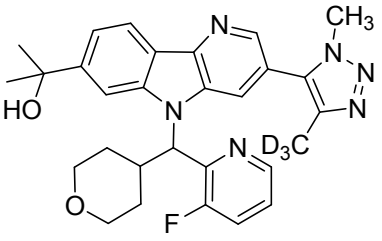
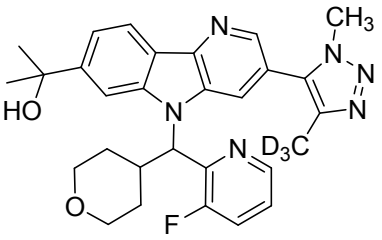
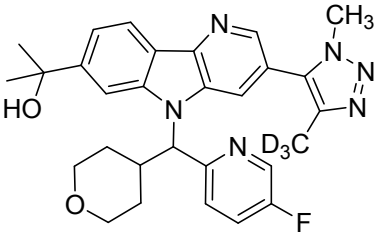
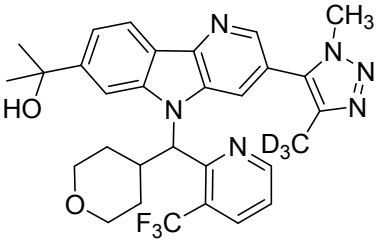
Ejemplos 310-329

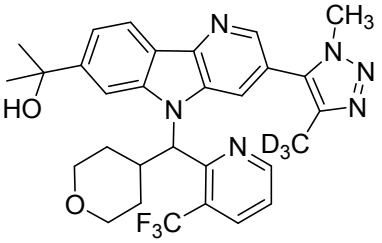
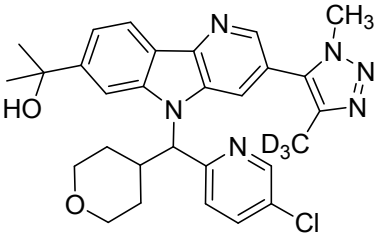
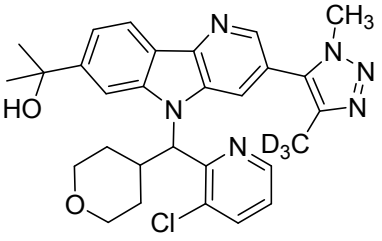
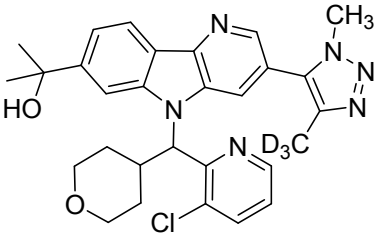
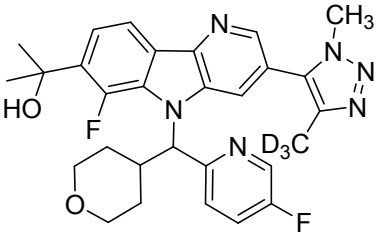
Los compuestos en la Tabla 13 se prepararon a partir de materiales de partida asequibles en comercios o descritos previamente de acuerdo con procedimientos análogos descritos para 2-{5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 2-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 2-{8-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 2-{5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol o (1R)-1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol. All compuestos son homoquirales:

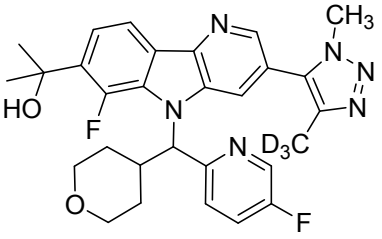
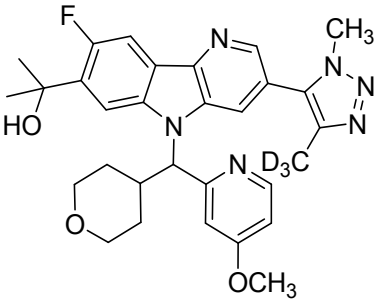
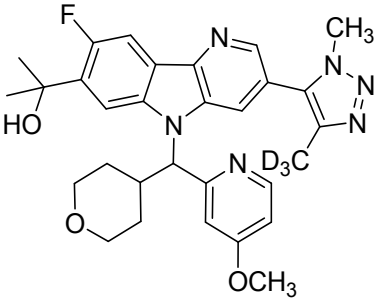
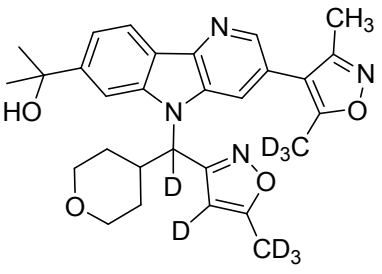
Tabla 13

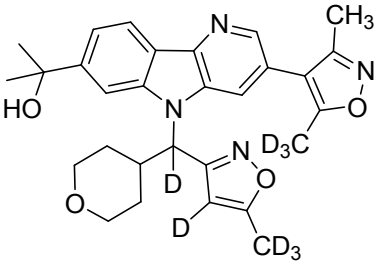
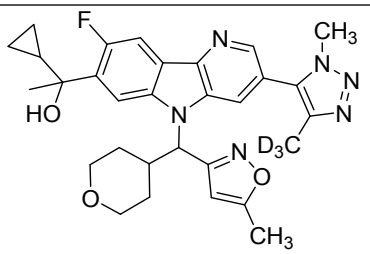
Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
310 enantiómero A		3.41	A	518.3
311 enantiómero B		5.71	A	518.3
312 enantiómero B		80.20	B	534.4
313 enantiómero A		14.09	C	522.4

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
314 enantiómero B		23.94	D	522.4
315 enantiómero A		18.76	E	518.5
316 enantiómero B		25.62	E	518.5
317 enantiómero B		49.19	F	518.3
318 enantiómero A		9.91	G	568.5

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
319 enantiómero B		11.18	G	568.5
320 enantiómero B		46.73	F	534.3
321 enantiómero A		81.38	B	534.5
322 enantiómero B		118.13	B	534.5
323 enantiómero B		25.91	H	536.6

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
324[A] enantiómero A		29.18	H	536.6
325 enantiómero A		8.66	I	548.3
326 enantiómero B		13.68	I	548.3
327 enantiómero A		11.88	C	508.7

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
328 enantiómero B		13.47	C	508.7
329 diastereómero D		40.44	J	548.7

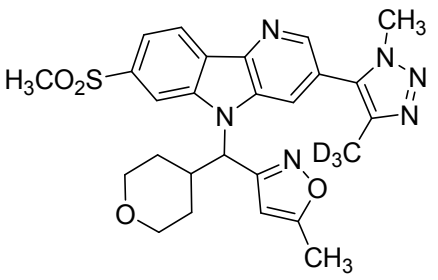
Nota al pie A: Final compuestos se prepararon usando metil-litio de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 2-{3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol.

Condiciones de HPLC para la Tabla 13: Método A: columna: Chiralcel OJ-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 30% de metanol en CO_2, 140 Bar; flujo: 70 mL/min. Método B: columna: Chiralcel OJ 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 10:90 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método C: columna: Chiralcel OD-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 15% de metanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min. Método D: columna: Chiralcel AD-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 10%

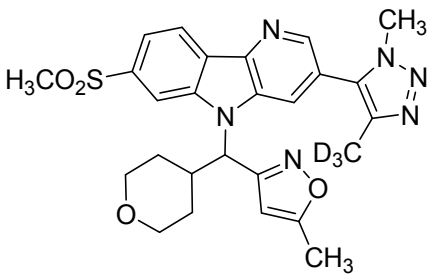
de etanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min. Método E: columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 15:85 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método F: columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 8:92 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método G: columna: Chiralcel OJ-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 10% de metanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min. Método H: columna: Chiralpak IB columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 10% de metanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min. Método I: columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 25:75 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método J: columna: Lux Cellulose-2 columna preparativa, 21 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 20% de etanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 50 mL/min.

Ejemplos 330 y 331

5-{7-Metansulfonil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol



enantiómero A, Ejemplo 330



enantiómero B, Ejemplo 331

Etapa 1: 5-{7-Metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

5-{7-Metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol (233 mg, 0.677 mmol, >100% de rendimiento) se preparó a partir de 3-bromo-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol y 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (preparado en vía a 5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol) de acuerdo con la Etapa 1 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 8.24-8.13 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.32 (s, 3H); LC/MS (M+H) = 345.3; LC/MS RT = 1.05 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 5-{7-Metansulfonil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol

5-{7-Metansulfonil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-

1-metil-1H-1,2,3-triazol se preparó a partir de 5-{7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol y metansulfonato de (5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metilo (preparado en vía a 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol) de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralcel OD 21 X 250 mm partículas de 10 µm; fase móvil A: heptano con 0.1% de dietilamina; fase móvil B: etanol; gradiente: 12% de B durante 41 min; flujo: 15 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 5-{7-metansulfonil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol racémico. Los enantiómeros A y B se separaron usando SFC quiral (columna: Chiralcel OJ-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 20% de metanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min). El primer enantiómero eluido se definió como enantiómero A (12.1 mg, 0.0230 mmol, 10%) y el segundo enantiómero eluido se definió como enantiómero B (12.6 mg, 0.0240 mmol, 10%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79-8.58 (m, 2H), 8.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H), 6.38 (br. s., 1H), 6.18 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.29-3.12 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.37-1.21 (m, 1H), 0.88-0.76 (m, 1H); LC/MS (M+H) = 524.4; LC/MS RT = 1.28 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 332-340

Los compuestos en la Tabla 14 se prepararon a partir de aldehídos asequibles en comercios de acuerdo con los procedimientos descritos para 5-{7-metansulfonil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. Todos los compuestos son homoquirales:

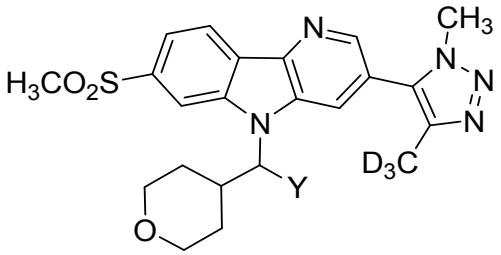
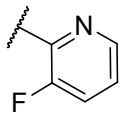
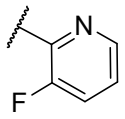
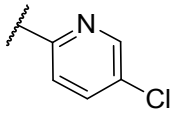
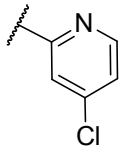
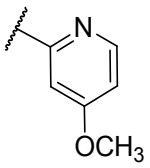
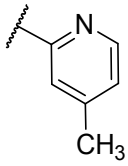
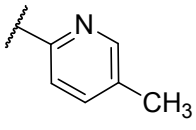
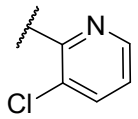
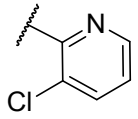


Tabla 14

Ejemplo	Y	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)

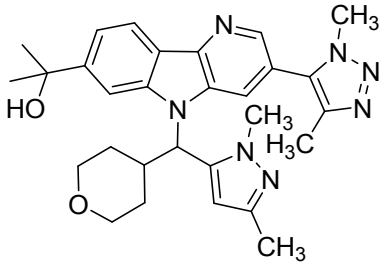
Ejemplo	Y	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
332 enantiómero A		35.36	A	538.5
333 enantiómero B		47.99	A	538.5
334 enantiómero B		20.22	B	554.5
335 enantiómero A		34.53	C	554.5
336 enantiómero A		16.78	D	550.5
337 enantiómero A		67.13	E	534.0
338 enantiómero B		78.46	F	534.3

Ejemplo	Y	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
339 enantiómero A		51.77	G	554.5
340 enantiómero B		65.34	G	554.5

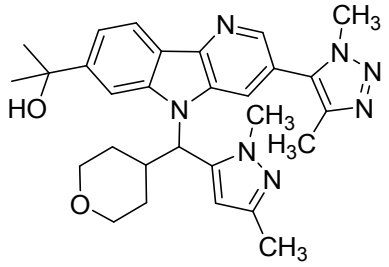
Condiciones de HPLC para la Tabla 14: Método A: columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 18:82 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método B: columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 25:75 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método C: columna: Chiralpak AD-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 10% de metanol en CO_2, 100 Bar; flujo: 70 mL/min. Método D: columna: Chiralcel OD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 30:70 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método E: columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 10:90 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método F: columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 12:88 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método G: columna: Chiralpak AD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 15:85 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min.

Ejemplos 341 y 342

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 341



enantiómero B, Ejemplo 342

Etapa 1: (1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)(oxan-4-il)metanol

(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)(oxan-4-il)metanol se preparó de acuerdo con la Etapa 1 en vía a 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 211.2; LC/MS RT = 0.92 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (preparado en vía a 2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, 92.0 mg, 0.285 mmol), (1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)(oxan-4-il)metanol (90.0 mg, 0.428 mmol) y 2-(trimetilfosforanilidene)acetonitrilo (856 µL, 0.428 mmol) se agitaron en tolueno (2850 µL) a 85 °C bajo N_2 (g) durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y la reacción material se usó sin purificación. LC/MS (M+H) = 514.3; LC/MS RT = 0.98 min (columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7u; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 2-98% de B durante 1.5 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 3: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

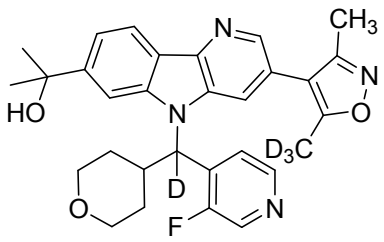
2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol se preparó a partir de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 2-{3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-

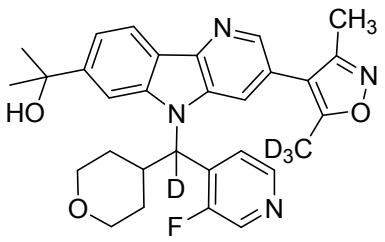
5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil) metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-45% de B durante 30 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol racémico. Los enantiómeros A y B se separaron usando SFC quiral (columna: ChiralPak IC-H, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 40% de metanol en CO_2, 150 bar; flujo: 70 mL/min; temperatura 35 °C). El primer enantiómero eluido se definió como enantiómero A (2.10 mg, 3.43 µmol, 2%) y el segundo enantiómero eluido se definió como enantiómero B (3.10 mg, 5.79 µmol, 3%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.41-8.01 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 1H), 5.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 3H), 3.91 (br. s., 1H), 3.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.43 (br. s., 1H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.30 (br. s., 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 7H), 1.31-1.21 (m, 3H), 0.89-0.77 (m, 1H), 0.72 (d, J = 10.6 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 514.3; LC/MS RT =

0.87 min (columna: Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7u; fase móvil A: agua con 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0.05% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 2-98% de B durante 1.5 min; flujo: 0.8 mL/min).

Ejemplos 343 y 344

2-{5-[(3-Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)(^{2}H)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 343 **enantiómero B, Ejemplo 344**

Etapa 1: (3-Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metanol

(3-Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metanol (301 mg, 1.42 mmol, 47%) se preparó a partir de 3-fluoropiridina-4-carbaldehído de acuerdo con la Etapa 1 en vía a 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 212.2; LC/MS RT = 0.40 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: metansulfonato de (3-

Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metilo

Metansulfonato de (3-Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metilo se preparó a partir de (3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metanol de acuerdo con la Etapa 2 en vía a 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol.

Etapa 3: 3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se preparó a partir de 3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (preparado en vía a 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol) y metansulfonato de (3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metilo de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. LC/MS (M+H) = 515.7; LC/MS RT = 1.46 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 4: 3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol se preparó a partir de 3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 2-{3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 515.3; LC/MS RT = 1.18 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

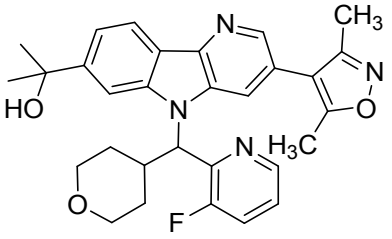
Etapa 5: 2-{5-[(3-Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)(^{2}H)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

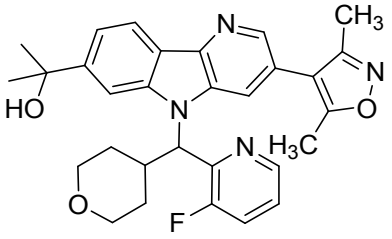
2-{5-[(3-Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)(^{2}H)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol se preparó a partir de 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 2-{5-[(2,4-

Difluorofenil)(oxan-4-il)metil]-6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)(²H)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico. Los enantiómeros A y B se separaron usando SFC quiral (columna: Chiralcel OD-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 20% de metanol en CO_2, 150 bar; flujo: 70 mL/min; temperatura 35 °C). El primer enantiómero eluido se definió como enantiómero A (1.90 mg, 3.66 µmol, 2%) y el segundo enantiómero eluido se definió como enantiómero B (2.10 mg, 3.89 µmol, 2%). LC/MS (M+H) = 519.3; LC/MS RT = 1.18 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplos 345 y 346

2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 345 **enantiómero B, Ejemplo 346**

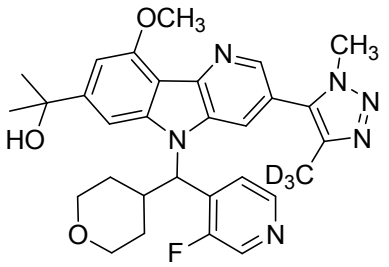
Etapa 1: 2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

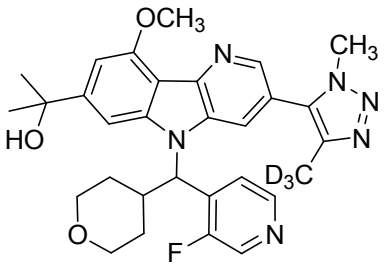
2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol se preparó análogamente de acuerdo con las etapas 1–4 en vía a 2-{5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)(^{2}H)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 30-70% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)(^{2}H)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-

il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico. Los enantiómeros A y B se separaron usando HPLC preparatoria quiral (columna: Chiralcel OJ 21 X 250 mm partículas de 10 µm; fase móvil A: heptano con 0.1% de dietilamina; fase móvil B: etanol; gradiente: 8% de B durante 110 min; flujo: 15 mL/min). El primer enantiómero eluido se definió como enantiómero A (10.9 mg, 0.0210 mmol, 21%) y el segundo enantiómero eluido se definió como enantiómero B (9.00 mg, 0.0170 mmol, 17%). RMN-^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8.60 (br. s., 1H), 8.24-8.53 (m, 2H), 7.99-8.14 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 6.14 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.44-3.52 (m, 4H), 3.18 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 (br. s, 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.43-1.64 (m, 8H), 1.26-1.38 (m, 1H), 0.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H); LC/MS (M+H) = 515.5; LC/MS RT = 2.50 min (columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 0.8 mL/min).

Ejemplos 347 y 348

2-{5-[(3-Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 347 **enantiómero B, Ejemplo 348**

Etapa 1: 3-bromo-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

3-bromo-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo se preparó a partir de 3-bromo-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (preparado en vía a 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol) y metansulfonato de (3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metilo (preparado en vía a 2-{5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)(^{2}H)metil]-3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol) de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol. LC/MS (M+H) = 528.2; LC/MS RT = 2.24 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C;

gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 2-{3-Bromo-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-{3-Bromo-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol (22.3 mg, 0.0420 mmol, 12%) se preparó a partir de 3-bromo-5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo de acuerdo con la Etapa 2 en vía a 2-{6-fluoro-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. LC/MS (M+H) = 528.2; LC/MS RT = 1.83 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

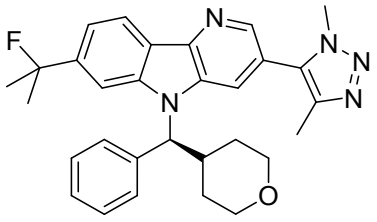
Etapa 3: 2-{5-[(3-Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-{5-[(3-Fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol se preparó de acuerdo con la Etapa 3 en vía a 5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-

metil-1H-1,2,3-triazol. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; gradiente: 10-50% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener 2-{5-[(3-fluoropiridin-4-il)(oxan-4-il)metil]-9-metoxi-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol racémico. Los enantiómeros A y B se separaron usando HPLC preparatoria quiral (columna: Chiralcel OJ 21 X 250 mm partículas de 10 µm; fase móvil A: heptano con 0.1% de dietilamina; fase móvil B: etanol; gradiente: 30% de B durante 30 min; flujo: 15 mL/min). El primer enantiómero eluido se definió como enantiómero A (3.90 mg, 7.12 µmol, 17%) y el segundo enantiómero eluido se definió como enantiómero B (4.00 mg, 7.30 µmol, 18%). LC/MS (M+H) = 548.3; LC/MS RT = 1.11 min (columna: Phenomenex Luna 30 x 2.0 mm 3u; fase móvil A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 351

5-[7-(2-Fluoropropan-2-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

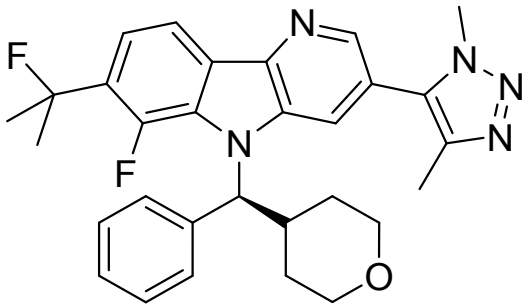


A una solución agitada fría (-78 °C) agitada de (S)-2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol (43.2 mg, 0.0870 mmol) en diclorometano (9.7 mL) bajo N_2 se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0.050 mL, 0.378 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 30 min. A la reacción se añadió $NaHCO_3$ saturada acuosa (2 mL) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con H_2O, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa (columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-100% de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por

evaporación centrífuga para dar (5-[7-(2-fluoropropan-2-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (17.7 mg, 40%): RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1 H), 8.43 (br. s., 1 H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.09 (br. s., 1 H), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.28-7.36 (m, 2 H), 7.21-7.27 (m, 1 H), 5.89 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84-3.93 (m, 1 H), 3.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.48 (t, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 3.37 (br. s., 1 H), 3.25 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.75-1.88 (m, 6 H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 1.52-1.65 (m, 1 H), 1.25-1.40 (m, 1 H), 0.98 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H); HPLC: RT = 1.84 min (columna: Waters Acquity UPLC BEH C_{18}, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 498 $[M+1]^+$.

Ejemplo 352

5-[6-Fluoro-7-(2-fluoropropan-2-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

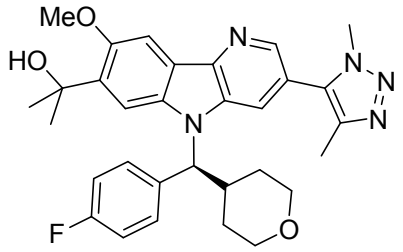


A una solución agitada fría (-78 °C) de (S)-2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol (50.4 mg, 0.0980 mmol) en diclorometano (4.9 mL) bajo N_2 (g) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0.050 mL, 0.378 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 min. La reacción se colocó en un baño a 0 °C y se agitó durante 40 min. A la reacción se añadió $NaHCO_3$ saturada acuosa (2 mL) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con H_2O, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa (columna: Waters XBridge C_{18}, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-95% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para

dar (5-[6-fluoro-7-(2-fluoropropan-2-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (20.0 mg, 40%)): RMN-^{1}H parece ser una mezcla de atropisómeros: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (br s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (br s, 3H), 7.43 (br s, 2H), 7.34 (br s, 4H), 7.26 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.00-5.89 (m, 2H), 4.00-3.82 (m, 7H), 3.76 (br d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.41 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.27 (br t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.22 (br s, 6H), 2.01-1.69 (m, 14H), 1.34 (br d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 1.06 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H); HPLC: RT = 2.13 min (columna: Waters Acquity UPLC BEH C_{18}, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 516 $[M+1]^+$.

Ejemplo 353

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A un recipiente de base redonda de 100 mL equipado con una barra de agitación se añadió 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (1.79 g, 7.30 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.78 g, 10.9 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0.267 g, 0.365 mmol) y acetato de potasio (2.15 g, 21.9 mmol) a temperatura ambiente. El recipiente se selló con un septo, se añadió dioxano (36.5 ml) y la atmósfera se purgó con N_2 (g). La reacción luego se calentó hasta 90 °C con agitación durante 3 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl acuoso 1 M y NaCl saturada acuosa Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 100% usando solvente A/B = CH_2Cl_2/EtOAc en 15 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 80 g, cargado como solución de DCM) para obtener (2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1.87 g, 88 %) en forma de un sólido marrón: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H),

7.42 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 1.36 (s, 12 H); HPLC: RT = 1.284 min (Waters Acquity BEH C_{18} 1.7 um 2.0 x 50 mm, CH_3CN/H_2O/0.1% de TFA, gradiente de 1.5 min, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 293 $[M+1]^+$.

Etapa 2: 3-bromo-6-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo y 3-bromo-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A una solución agitada de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1.30 g, 4.43 mmol), 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1.04 g, 3.69 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0.140 g, 0.191 mmol) en THF (37 mL) se añadió fosfato tripotásico (3 M en H_2O, 3.7 mL, 11.1 mmol), se purgó con N_2 (g) y la reacción se calentó hasta 75 °C con agitación durante 30 min, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró parcialmente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, NaCl saturada acuosa y se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y las sustancias volátiles se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 100% usando solvente A/B = CH_2Cl_2/EtOAc en 15 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 120 g, cargado como solución de DCM) para obtener una mezcla de los productos mono- y bis-acoplados (1.04 g) en forma de un sólido amarillo pálido: HPLC para el producto principal: RT =

1.212 min (Waters Acquity BEH C_{18} 1.7 um 2.0 x 50 mm, CH_3CN/H_2O/0.1% de TFA, gradiente de 1.5 min, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 367/369 Br^{79}/Br^{81} $[M+1]^+$.

En un recipiente de base redonda de 100 mL se añadió la mezcla anterior (1.04 g) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (1.27 g, 3.19 mmol) en 1,2-diclorobenceno (12 mL) y el recipiente se calentó en un bloque de calentamiento precalentado a 170 °C durante 90 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 150 mL de hexanos, el sólido se recolectó por filtración, se lavó con hexanos y se secó al aire. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 100% usando solvente A/B = hexanos/EtOAc en 15 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 220 g Gold). Las fracciones puras se dejaron de lado y las fracciones mixtas se resometieron a cromatografía instantánea (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 30% usando solvente A/B = CH_2Cl_2/EtOAc en 19 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 12g Gold). Se obtuvieron dos regioisómeros: (3-bromo-6-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (339.7 mg, 36 %)) en forma de un sólido color crema: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1 H), 8.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H); HPLC: RT = 0.97 min (Waters Acquity BEH C18 1.7 um

2.0 x 50 mm, CH_3CN/H_2O/0.05% de TFA, gradiente de 1 min, longitud de onda = 220 nm); MS (ES): m/z = 335/337 Br^{79}/Br^{81} $[M+1]^+$ y (3-bromo-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (322 mg, 0.962 mmol, 34 %)) en forma de un sólido amarillo: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1 H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H); HPLC: RT = 0.90 min (Waters Acquity BEH C_{18} 1.7 um 2.0 x 50 mm, CH_3CN/H_2O/0.05% de TFA, gradiente de 1 min, longitud de onda = 220 nm); MS (ES): m/z = 335/337 Br^{79}/Br^{81} $[M+1]^+$.

Etapa 3: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

En un recipiente de base redonda de 50 mL se añadió una mezcla de 3-bromo-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (322 mg, 0.962 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (533 mg, 1.38 mmol) y TEA (0.270 mL, 1.94 mmol) en DMF (19 mL) y la mezcla se purgó por burbujeo de nitrógeno a través de la solución. Mientras se purgaba, se añadieron yoduro de cobre (I) (41.4 mg, 0.217 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (69.5 mg, 0.0600 mmol), el recipiente se equipó con un septo y se calentó en un bloque de calentamiento a 95 °C con agitación durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con H_2O, NaCl saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y

se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH/acetona, SiO_2 (6 g) se añadió y las sustancias volátiles se removieron al vacío, luego se secó al vacío. El material luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 100% usando solvente A/B = CH_2Cl_2/acetona en 15 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 40 g). 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (167.3 mg, 50 %) se obtuvo en forma de un sólido amarillo: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (s, 1 H), 8.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H); HPLC: RT = 0.917 min (Waters Acquity BEH C_{18} 1.7 um 2.0 x 50 mm, CH_3CN/H_2O/0.1% de TFA, gradiente de 1.5 min, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 352 $[M+1]^+$.

Etapa 4: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

A una suspensión agitada fría (0 °C) de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (89.6 mg, 0.255 mmol), (R)-(4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (110 mg, 0.522 mmol) y trifenilfosfina (108 mg, 0.413 mmol) en tolueno (5.2 mL) bajo N_2 (g) se añadió en porciones en 1 min con jeringa DIAD (0.100 mL, 0.514 mmol), la solución se agitó

durante 5 min, luego se retiró del baño helado y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. THF (5 mL) se añadió y la agitación se continuó durante la noche. La reacción se concentró al vacío y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 30% usando solvente A/B = CH_2Cl_2/MeOH en 20 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 40 g, cargado como solución de DCM). El producto se repurificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 100% usando solvente A/B = hexanos/EtOAc en 12 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 12 g, cargado como solución de DCM, luego los solventes se cargaron en CH_2Cl_2:MeOH, gradiente de 0% al 10% en 12 volúmenes de columna. 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (36.0 mg, 26 %) se obtuvo en forma de un sólido color crema: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 5.2, 8.7 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.46 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (br dd, *J* = 2.6, 3.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 1H), 1.13 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H); HPLC: RT = 1.125 min (Waters

Acquity BEH C_{18} 1.7 um 2.0 x 50 mm, CH_3CN/H_2O/0.1% de TFA, gradiente de 1.5 min, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 544 $[M+1]^+$.

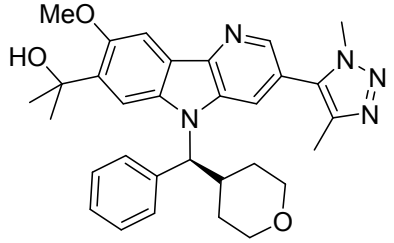
Etapa 5: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

A una solución agitada fría (-78 °C) de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((4-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (36.0 mg, 0.0660 mmol) en THF (1.3 mL) bajo N_2 (g) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 0.330 mL, 0.990 mmol). Después de 20 min, la reacción se calentó hasta -15 °C (hielo/MeOH) durante 10 min, luego la reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado acuoso, se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con NaCl saturado acuoso, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa (columna: Waters XBridge C_{18}, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; gradiente: 15-50% de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 min a 50% de B; flujo: 20 mL/min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-

triazol-5-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol (22.8 mg, 60%): RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.35 (br s, 2H), 8.19 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.15 (br t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.67 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.00 (br s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.73 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.25 (br t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.60 (br d, *J* = 12.8 Hz, 5H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 1H), 0.98 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H); HPLC: RT = 1.52 min (columna: Waters Acquity UPLC BEH C_{18}, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 544 $[M+1]^+$.

Ejemplo 354

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-

metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

A una suspensión agitada fría (0 °C) de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (39.6 mg, 0.113 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (46.6 mg, 0.242 mmol) y trifenilfosfina (62.1 mg, 0.237 mmol) en THF (2.3 mL) bajo N_2 (g) se añadió en porciones durante 1 min con jeringa DIAD (0.0500 mL, 0.257 mmol). La suspensión se disolvió rápidamente y la solución amarilla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se concentró y se secó al vacío durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 7% usando solvente A/B = CH_2Cl_2/MeOH en 30 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 24g, cargado como solución de DCM). 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (29.2 mg, 50 %) se aisló en forma de una película amarilla pálida. HPLC: RT = 1.111 min (Waters Acquity BEH C_{18} 1.7 um 2.0 x 50 mm, CH_3CN/H_2O/0.1% de TFA, gradiente de 1.5 min, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 526 $[M+1]^+$.

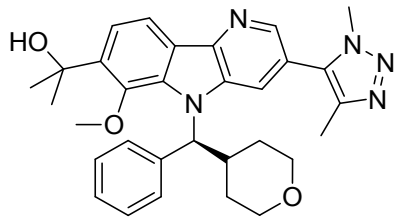
Etapa 2: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

A una solución agitada fría (-78 °C) de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato (de (S)-metilo 29.2 mg, 0.0560 mmol) en THF (1.1 mL) bajo N_2 (g) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 296 µl, 0.889 mmol). Después de 15 min, la reacción se colocó en un baño de agua helada y se agitó durante 20 min. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturada acuosa (5 mL), se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se separó y se concentró. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa (columna: XBridge C_{18}, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-85% de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol (14.3 mg, 49%): RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (br d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 5.65 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.72 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.44 (br t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.26 (br

t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.67 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.60 (br d, *J* = 14.1 Hz, 6H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 1H), 0.98 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H); HPLC: RT = 1.56 min (columna: Waters Acquity UPLC BEH C_{18}, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 526 $[M+1]^+$.

Ejemplo 355

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

En un recipiente de base redonda de 50 mL se añadió una mezcla de 3-bromo-6-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (340 mg, 1.01 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (603 mg, 1.56 mmol) y TEA (0.290 mL, 2.08 mmol) en DMF (21 mL) y la mezcla se purgó

bajo una corriente de nitrógeno. Mientras se purgaba, se añadió yoduro de cobre (I) (39.0 mg, 0.205 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (75.1 mg, 0.0650 mmol) y el vial se tapó y se calentó en un bloque de calentamiento a 95 °C con agitación durante 40 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, SiO_2 (5 g) se añadió, las sustancias volátiles se removieron a presión reducida. El material luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 100% usando solvente A/B = CH_2Cl_2/acetona en 20 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 40 g). 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (304 mg, 85 %) se aisló en forma de un sólido amarillo: HPLC: RT = 0.948 min (Waters Acquity BEH C_{18} 1.7 um 2.0 x 50 mm, CH_3CN/H_2O/0.1% de TFA, gradiente de 1.5 min, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 352 $[M+1]^+$.

Etapa 2: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

A una suspensión agitada fría de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metoxi-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (40.5 mg, 0.115 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (47.1 mg, 0.245 mmol) y trifenilfosfina (60.2 mg, 0.230 mmol) en THF (2.4 mL) bajo N_2 (g) se añadió en porciones durante 1 min con jeringa DIAD (0.0500 mL, 0.257 mmol). La

suspensión se disolvió rápidamente y la solución amarilla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se concentró y se secó al vacío durante la noche. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Teledyne ISCO CombiFlash Rf, gradiente de 0% al 7% usando solvente A/B = CH_2Cl_2/MeOH en 30 volúmenes de columna, RedySep SiO_2 24g, cargado como solución de DCM). 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (53.0 mg, 87 %) se aisló en forma de una película amarilla pálida: HPLC: RT = 1.179 min (Waters Acquity BEH C_{18} 1.7 um 2.0 x 50 mm, CH_3CN/H_2O/0.1% de TFA, gradiente de 1.5 min, longitud de onda = 254 nm); MS (ES): m/z = 526 $[M+1]^+$.

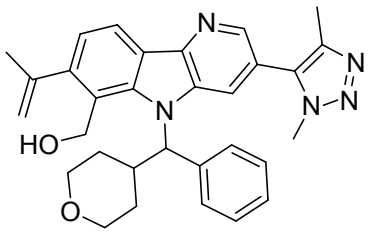
Etapa 3: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

A una solución agitada fría (-78 °C) de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metoxi-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (53.0 mg, 0.101 mmol) en THF (2017 µl) bajo N_2 (g) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 538 µl, 1.61 mmol), la reacción se agitó durante 30 min antes de dejarla calentar hasta 0 °C y se agitó durante 15 min antes de neutralizarla con NH_4Cl saturada acuosa (5 mL). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se separó y las

sustancias volátiles se removieron. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa (columna: Waters XBridge Shield RP_{18}, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-75% de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol (8.90 mg, 17%): RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (br d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.15 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (br t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.54 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H); HPLC: RT = 1.56 min (columna: Waters Acquity UPLC BEH C_{18}, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.11 mL/min; detección: UV a 220 nm); MS (ES): m/z = 526 $[M+1]^+$.

Ejemplo 356

[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-6-il]metanol



Etapa 1: 5-(Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-Dihidro-2-benzofuran-1-ona

En un recipiente de base redonda de 100 mL se añadió 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (1.00 g, 4.69 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.31 g, 5.16 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.383 g, 0.469 mmol) y acetato de potasio (1.15 g, 11.7 mmol) en dioxano (20 mL) para dar una suspensión. El recipiente se equipó con un condensador de reflujo y se calentó hasta 80 °C con agitación bajo nitrógeno durante 16 h. La reacción se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL) y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 40 g, gradiente del 0% al 100% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.695 g, 57%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 1.33 (s, 12H) HPLC RT = 0.76 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil

B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 5-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)-1,3-Dihidro-2-benzofuran-1-ona

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo, 5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-Dihidro-2-benzofuran-1-ona (695 mg, 2.67 mmol) se convirtió en el compuesto del título, que se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna 24 g, gradiente del 0% al 100% de EtOAc/hexanos) para dar 568 mg (70%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 5.50 (s, 2H). LCMS (M+H) = 335; HPLC RT = 1.12 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 3: 8-Bromo-1H-furo[3,4-g]pirido[3,2-b]indol-3(10H)-ona

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 5-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-1,3-Dihidro-2-benzofuran-1-ona (568 mg, 1.70 mmol) se convirtió en el compuesto del título,

que se precipitó de la mezcla de reacción usando DCM para dar 287 mg (56%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H). LCMS (M+H) = 303; HPLC RT = 1.05 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 4: (S)-8-Bromo-10-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-furo[3,4-g]pirido[3,2-b]indol-3(10H)-ona

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 8-bromo-1H-furo[3,4-g]pirido[3,2-b]indol-3(10H)-ona (215 mg, 0.710 mmol) y fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (363 mg, 0.890 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (248 mg, 73%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.62-3.43 (m, 3H), 1.76 (br. s., 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H). LCMS (M+H) = 477; HPLC RT = 1.32 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 5: (S)-8-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-furo[3,4-g]pirido[3,2-b]indol-3(10H)-ona

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para la síntesis alternativa de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, (S)-8-bromo-10-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-furo[3,4-g]pirido[3,2-b]indol-3(10H)-ona (248 mg, 0.520 mmol) se convirtió en el compuesto del título (159 mg, 62%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.40-7.25 (m, 4H), 5.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (br. s., 1H), 3.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 4H), 1.78 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 494; HPLC RT = 1.08 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 6: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-(hidroximetil)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito

para 2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, usando (S)-8-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-10-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-furo[3,4-g]pirido[3,2-b]indol-3(10H)-ona (15.0 mg, 0.0300 mmol) se convirtió en el compuesto del título (3.10 mg, 20%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.22 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.62-1.42 (m, 2H), 0.69 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 526; HPLC RT = 1.01 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

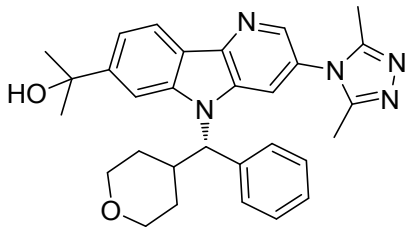
Etapa 7: [3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-6-il]metanol

Una solución de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-(hidroximetil)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

(122 mg, 0.230 mmol) se trató con H_2SO_4 concentrado acuoso (100 µl, 1.88 mmol) y se calentó hasta 50 °C durante 60 min. La reacción se dividió entre acetato de etilo y Na_2CO_3 saturada acuosa La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-55% de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 min a 55% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era de 7.10 mg. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 5.77-5.70 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 6H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 508; HPLC RT = 1.16 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 357

2-[3-(Dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-5-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 3-bromo-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito para 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (1.00 g, 3.28 mmol) y fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (1.26 g, 6.55 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (0.902 g, 57%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.1, 2.5 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.31 (qd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, 1H), 0.85 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 479; HPLC RT = 1.42 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con

0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 3-{[(2,4-dimetoxifenil)metil]amino}-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Un vial con tapa a rosca de 25 mL se cargó con 3-bromo-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de etilo (800 mg, 1.67 mmol) y dioxano (15 mL). Nitrógeno se burbujeó luego a través de la solución como 2,4-Dimetoxibencilamina (0.500 mL, 3.33 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (97.0 mg, 0.167 mmol) y carbonato de cesio (1090 mg, 3.34 mmol) se añadieron, seguido por adición de bis(dibencilidenacetona)paladio (77.0 mg, 0.134 mmol). El vial se selló y se calentó hasta 100 °C durante 24 h. La reacción se filtró en Celite y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 80 g, gradiente del 0% al 100% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.394 g, 42%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (br. s., 1H), 8.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33-7.15 (m, 5H), 6.79 (br. s., 2H), 6.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.49 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 2H), 5.66 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.35 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.30 (s,

3H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.84 (br. s., 2H), 1.58 (br. s., 4H), 0.78 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H). LCMS (M+H) = 566; HPLC RT = 1.17 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 3: 2-[3-(Dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-5-[(R)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

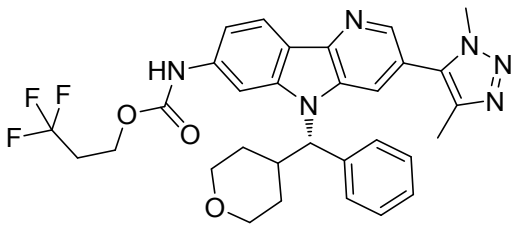
A una solución al 20% de TFA en DCM se añadió 3-{[(2,4-Dimetoxifenil)metil]amino}-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (394 mg, 0.697 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción luego se dividió entre acetato de etilo y Na_2CO_3 saturado. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. A la mezcla cruda se añadió N-[1-(dimetilamino)etiliden]-N,N-dimetil-etanhidrazonamida (205 mg, 1.20 mmol) y se calentó hasta 155 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna 24 g, gradiente del 0% al 20% MeOH/DCM). El residuo obtenido se disolvió en THF (2 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 0.320 mL, 0.970 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esta

temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción luego se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de Na_2CO_3. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 0-100% de B durante 20 min, luego se mantuvo durante 0 minutos a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 12 mg (20%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 5.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H). LCMS (M+H) = 496; HPLC RT = 1.00 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 364

N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-

il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]carbamato de 3,3,3-trifluoropropilo



Etapa 1: 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A un recipiente de base redonda de 200 mL que contiene 3-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (1.23 g, 2.49 mmol) en THF (25 mL) se añadió hidróxido de sodio (5 M, 2.49 mL, 12.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C. Después de 16 h, 100 g de hielo se añadió y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El pH se ajustó a pH 2 con HCl acuoso concentrado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 80 g, gradiente del 0% al 10% MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (1.15 g, 96%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69-8.49 (m, 4H), 8.35-8.26 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 3H), 5.94 (d, *J* = 11.2 Hz,

1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.29-3.09 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 4H), 1.99 (s, 3H). LCMS (M+H) = 482; HPLC RT = 1.05 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Etapa 2: 5-{7-Isocianato-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol en solución 0.05 M en dioxano.

A un vial de tapa roscada de 25 mL que contiene ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxílico (0.193 g, 0.400 mmol), difenilfosforilazida (0.216 mL, 1.00 mmol) y TEA (0.139 mL, 1.00 mmol) se añadió dioxano (8 mL) para dar una solución. Esta solución se calentó hasta 60 °C durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se usó sin purificación.

Etapa 3: N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]carbamato de 3,3,3-trifluoropropilo

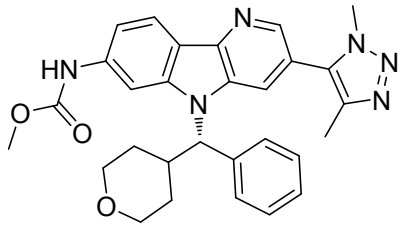
A una solución 0.05 M de 2 mL de

5-{7-isocianato-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol en dioxano se añadió 3,3,3-trifluoro-1-propanol (200 µL, 2.27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-100% de B durante 20 min, luego se mantuvo durante 0 minutos a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar 7.50 mg (16%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (br. s., 1H), 8.48 (s, 2H), 8.26 (br. s., 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.02 (br. s., 3H), 3.90 (br. s., 1H), 3.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (br. s., 1H), 3.27 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.84-2.70 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.35-1.21 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 593; HPLC RT = 0.89 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-

100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 365

N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]carbamato de metilo

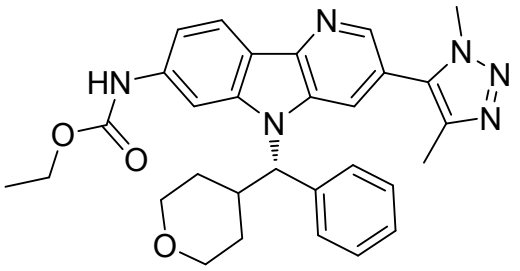


El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]carbamato de 3,3,3-trifluoropropilo, usando MeOH (200 µL, 4.94 mmol) para dar 7.90 mg (19%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (br. s., 1H), 8.48 (s, 2H), 8.30 (br. s., 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.29-7.20 (m, 1H), 5.64 (br. s., 1H), 4.03 (br. s., 3H), 3.91 (s, 2H), 3.76 (s, 5H), 2.31 (s, 4H), 1.69 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.34-1.20 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 511; HPLC RT = 0.79 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 366

N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]

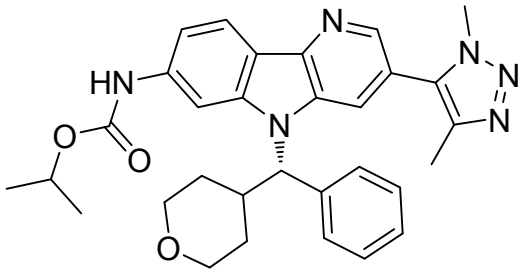
-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]carbamato de etilo



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]carbamato de 3,3,3-trifluoropropilo, usando EtOH (200 µL, 3.43 mmol) para dar 8.70 mg (21%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (br. s., 1H), 8.48 (s, 2H), 8.29 (br. s., 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.42-7.18 (m, 4H), 5.64 (br. s., 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (br. s., 3H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.38-1.21 (m, 4H), 1.08 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 525; HPLC RT = 0.84 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 367

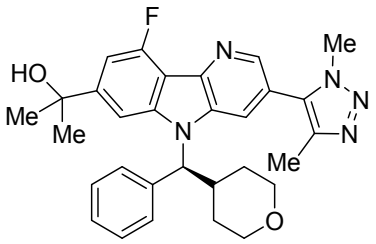
N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]carbamato de propan-2-ilo



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]carbamato de 3,3,3-trifluoropropilo, usando i-PrOH (200 µL, 2.60 mmol) para dar 7.20 mg (17%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (br. s., 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.48-7.14 (m, 4H), 5.63 (br. s., 1H), 5.07-4.89 (m, 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.91 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.38-1.21 (m, 7H), 1.08 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 539; HPLC RT = 0.88 min (columna: Waters Acquity BEH C182.0 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 1.5 min; flujo: 1 mL/min).

Ejemplo 369

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo

A una solución de ácido (2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0.500 g, 2.53 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (0.712 g, 2.53 mmol) en THF (8.42 mL) se añadió fosfato tripotásico acuoso (2 M, 2.53 ml, 5.05 mmol). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno, luego se añadió el aducto de aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.124 g, 0.152 mmol) y la reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 40 g; Hex/EtOAc; 0 al 100%) para dar 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo (0.610 g, 68%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.84-7.73 (m, 2H), 3.97 (s, 3H); LCMS (M+H) = 355.1; HPLC RT = 1.15 min. Método de HPLC analítico 1.

Etapa 2: 3-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una solución de 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-3-

fluorobenzoato de metilo (0.610 g, 1.72 mmol) y DPPE (0.855 g, 2.15 mmol) en o-diclorobenceno (5.73 mL) se calentó hasta 170 °C. Después de 1 h, la reacción se colocó en el rotovap y se concentró. DCM y una pequeña cantidad de hexanos se añadieron al residuo, los sólidos se filtraron y los sólidos se lavaron dos veces con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 40 g; Hex/EtOAc; gradiente del 0 al 50%). El sólido de la filtración se combinó con el material obtenido de la columna para dar 3-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (0.380 g, 1.176 mmol, 68.5 %). LCMS (M+H) = 323.1; HPLC RT = 0.88 min. Método de HPLC analítico 1.

Etapa 3: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una solución de 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (0.272 g, 0.706 mmol), 3-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (0.190 g, 0.588 mmol), trietilamina (0.164 ml, 1.176 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.017 g, 0.088 mmol) en DMF (3.92 ml) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.068 g, 0.059 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 90 °C. Después de ello, 4.5 h, trietilamina (0.164 ml, 1.176 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (0.272 g, 0.706 mmol), yoduro de cobre (I) (0.017 g, 0.088

mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.068 g, 0.059 mmol) y trietilamina (0.164 ml, 1.176 mmol) se añadieron. Después de 3 h adicionales, la reacción se enfrió, se diluyó con agua, luego se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con hidróxido de amonio, luego salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (via ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc; gradiente del 0 al 100%) para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de etilo (0.030 g, 30.1%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 10.6, 1.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); LCMS (M+H) = 340.3; HPLC RT = 0.73 min. Método de HPLC analítico 1.

Etapa 4: (S)-2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol

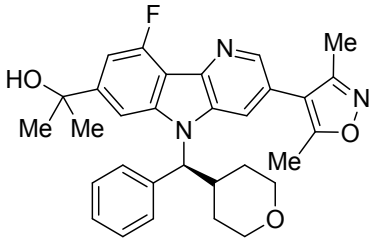
Una suspensión de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0.0850 g, 0.442 mmol), 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (0.0600 g, 0.177 mmol) y trifenilfosfina (0.116 g, 0.442 mmol) en DCM (1.77 ml) se enfrió en un baño de agua y DIAD (0.0860 mL, 0.442 mmol) se añadió. El material suspendido se disolvió después de la adición. La reacción se

agitó durante la noche, luego las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 24 g; DCM/EtOAc gradiente del 0 al 100%) para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo parcialmente puro. Este material se disolvió en THF (1770 µL) y se enfrió en un baño de hielo. El bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 472 µL, 1.42 mmol) se añadió. Después de 1.25 h, la reacción se neutralizó con NH_4Cl saturada acuosa y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 12 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 10%). Este material luego se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Luna C18, 30 x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.1% de TFA; gradiente: 10-100% de B durante 15 min, luego se mantuvo durante 2 min a 100% de B; flujo: 40 mL/min para dar (S)-2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol (6.70 mg, 7%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40-7.32

(m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.62 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 1.43 (dd, *J* = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 514.4; HPLC RT = 0.81 min. Método de HPLC analítico 1

Ejemplo 370

2-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

A una solución de ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (0.166 g, 1.18 mmol) y 3-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (0.190 g, 0.588 mmol) en DMF (3.92 mL) se añadió fosfato tripotásico (2 M acuoso, 0.882 mL, 1.76 mmol). La solución se desgasificó con burbujeo de nitrógeno, luego se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (0.0480 g, 0.059 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió y se diluyó con agua. La reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución al 10%

de LiCl, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/EtOAc; gradiente del 0 al 100%) para dar 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (0.0440 g, 0.130 mmol, 22 %); LCMS (M+H) = 340.3; HPLC RT = 0.79 min. Método de HPLC analítico 1.

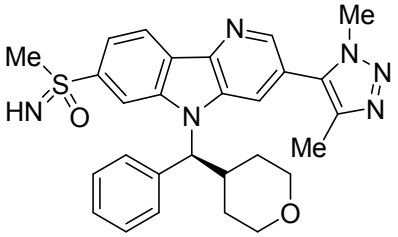
Etapa 2: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

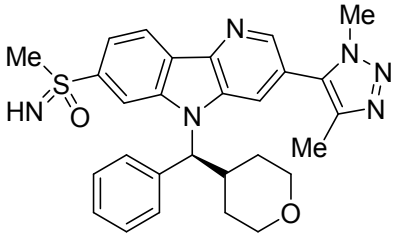
De acuerdo con un procedimiento análogo a aquel para 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0.0850 g, 0.442 mmol) y metil 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato (0.0600 g, 0.177 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (3.70 mg, 6%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LCMS (M+H) = 514.3; HPLC RT = 0.86 min. Método de HPLC analítico 1.

Ejemplos 371 y 372

[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il](imino)metil-λ^6-

sulfanona





diastereómero A, Ejemplo 371 **diastereómero B, Ejemplo 372**

Etapa 1: 5-Bromo-2-(4-(metiltio)fenil)-3-nitropiridina

A una solución de ácido (4-(metiltio)fenil)borónico (0.500 g, 2.98 mmol) y ácido (4-(metiltio)fenil)borónico (0.500 g, 2.98 mmol) en THF (9.92 ml) se añadió fosfato tripotásico acuoso (2 M, 2.98 ml, 5.95 mmol). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno, luego se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (0.146 g, 0.179 mmol) y la reacción se calentó hasta 70 °C. Después de aproximadamente 1.5 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 40 g; Hex/EtOAc; gradiente 0 al 50%) para dar 5-bromo-2-(4-(metiltio)fenil)-3-nitropiridina (0.684 g, 71%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.92-8.86 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).

Etapa 2: 3-Bromo-7-(metiltio)-5H-pirido[3,2-

b]indol

Una suspensión de 5-bromo-2-(4-(metiltio)fenil)-3-nitropiridina (0.684 g, 2.10 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (1.05 g, 2.63 mmol) en o-diclorobenceno (7.01 mL) se calentó hasta 170 °C. El material suspendido se disolvió al calentar la reacción. Después de 1.5 h, la reacción se concentró. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 40 g; Hex/EtOAc gradiente del 0 al 100%) para dar 3-bromo-7-(metiltio)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.320 g, 1.09 mmol, 52 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

Etapa 3: 3-Bromo-7-(metilsulfinil)-5H-pirido[3,2-b]indol

A una solución de 3-bromo-7-(metiltio)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.220 g, 0.750 mmol) en THF (12.5 mL) y agua (2.50 mL) se añadió NBS (0.160 g, 0.900 mmol). La reacción se agitó durante la noche, luego se concentró. Se añadieron agua y solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, luego el sólido se filtró y se lavó con agua. El secado dio 3-bromo-7-(metilsulfinil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.183 g, 0.592 mmol, 79 %). LCMS (M+H) = 309.0; HPLC RT = 0.87 min. Método de HPLC analítico 1.

Etapa 4: 3-Bromo-7-(metilsulfinil)-5-((S)-

fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Una suspensión de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0.280 g, 1.46 mmol), 3-bromo-7-(metilsulfinil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.180 g, 0.582 mmol) y trifenilfosfina (0.382 g, 1.46 mmol) en DCM (5.82 mL) se enfrió en un baño de hielo. DIAD (0.283 mL, 1.46 mmol) se añadió; el material suspendido se disolvió. La reacción se agitó durante la noche, luego se concentró. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 40 g; DCM/EtOAc gradiente del 0 al 100%, luego DCM/MeOH 0 10% de gradiente) para dar 3-bromo-7-(metilsulfinil)-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.333 g, 0.689 mmol, 118 %) como una mezcla de 2 diastereómeros a la posición de sulfóxido. LCMS (M+H) = 483.2; HPLC RT = 1.07 min. Método de HPLC analítico 1.

Etapa 5: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(metilsulfinil)-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Una solución de 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (0.319 g, 0.827 mmol), 3-bromo-7-(metilsulfinil)-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.333 g, 0.689 mmol) (nota: el peso representa más del 100% de rendimiento para la reacción previa), trietilamina (0.192 mL, 1.38 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.0200 g, 0.103 mmol) en DMF (2.30 mL) se desgasificó

con burbujeo de nitrógeno. Tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (0.0520 g, 0.0450 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 90 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió y luego se diluyó con agua y EtOAc. El sólido se filtró, luego se añadió hidróxido de amonio y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 40 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 10%) para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(metilsulfinil)-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.111 g, 0.222 mmol, 32%) como una mezcla de diastereómeros a la posición de sulfóxido. LCMS (M+H) = 500.4; HPLC RT = 1.02 min. Método de HPLC analítico 1.

Etapa 6: [3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il](imino)metil-λ^6-sulfanona

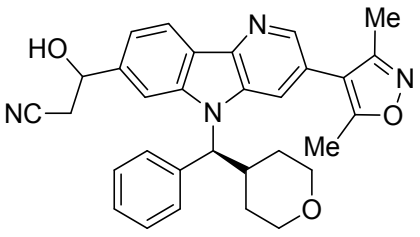
3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(metilsulfinil)-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.111 g, 0.222 mmol), 4-nitrobencensulfonamida (0.0900 g, 0.444 mmol), yodobenceno diacetato (0.150 g, 0.467 mmol) y acetilacetonato férrico (0.0160 g, 0.0440 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2.222 mL). La reacción se agitó durante la noche, luego se

añadieron 4-nitrobencensulfonamida adicional (0.0900 g, 0.444 mmol), acetilacetonato férrico (0.0160 g, 0.0440 mmol) y yodobenceno diacetato (0.150 g, 0.467 mmol). Después de 5 h adicionales, la reacción se concentró. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 40 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 100%) para dar el intermediario sulfoximina en forma de una mezcla de diastereómeros. Este intermediario se disolvió en acetonitrilo (2.22 mL) y se añadieron Cs_2CO_3 (0.289 g, 0.888 mmol) y tiofenol (0.0870 mL, 0.844 mmol). Después de 6 h, Cs_2CO_3 adicional (0.289 g, 0.888 mmol) y tiofenol (0.0870 mL, 0.844 mmol) se añadieron. La reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con acetonitrilo y se filtró. El filtrado se concentró. La porción soluble en DCM del residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 24 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 10%) para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(S-metilsulfonimidoil)-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol en forma de una mezcla de diastereómeros, que se separaron usando SFC prep quiral (columna: Chiralpak IB 25 x 2 cm, 5 µm; fase móvil: 78/22 CO_2/MeOH; flujo: 50 mL/min). El pico de elución más rápido se asignó como diastereómero A (13.0 mg, 11%); el pico de elución más lenta se asignó como diastereómero B (11.6 mg, 10%). diastereómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 - 8.59

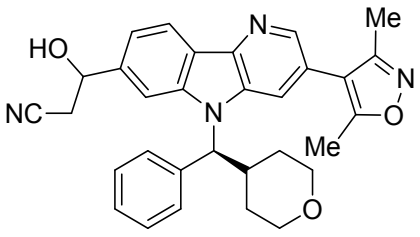
(m, 2H), 8.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 4H), 3.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.27 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 515.3; HPLC RT = 0.67 min. Método de HPLC analítico 1. diastereómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 4H), 3.82 (dd, *J* = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 3.61 (td, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 515.3; HPLC RT = 0.67 min. Método de HPLC analítico 1.

Ejemplos 373 y 374

3-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-3-hidroxipropanonitrilo



diastereómero A, Ejemplo 373



diastereómero B, Ejemplo 374

Etapa 1: (S)-3-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-3-oxopropanonitrilo

A una solución de acetonitrilo (0.0160 mL, 0.303 mmol) en THF (0.5 mL) a -78 °C se añadió nBuLi (2.5 M en hexano, 0.121 mL, 0.303 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (0.0500 g, 0.101 mmol) en THF (0.5 mL). Después de 2.75 h, la reacción se neutralizó con MeOH, luego se concentró. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 12 g; DCM/EtOAc; gradiente del 0 al 100%) para dar (S)-3-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-3-oxopropanonitrilo (0.0520 g, 0.103 mmol, 102 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 - 8.47 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 5.59 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (dd, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (br. S., 1H), 1.71 - 1.56 (m, 1H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.14 - 1.03 (m, 1H); LCMS (M+H) = 505.4; HPLC RT =

0.91 min. Método de HPLC analítico 1.

Etapa 2: 3-[3-(Dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-3-hidroxipropanonitrilo

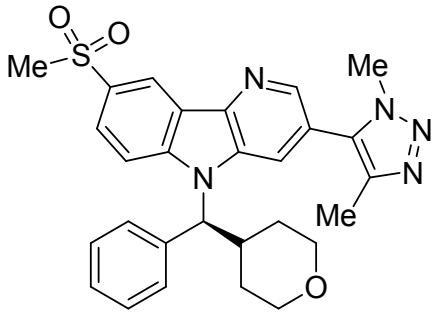
A una solución de (S)-3-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)-3-oxopropanonitrilo (0.0510 g, 0.101 mmol) en metanol (1.01 mL) y THF (1.01 mL) se añadió borhidruro de sodio (3.82 mg, 0.101 mmol). Después de 1 h, la reacción se neutralizó con una pequeña cantidad de HCl acuoso 1 M y luego se concentró. El material se disolvió en DCM y luego se lavó con agua. La capa de DCM se secó con sulfato de sodio y se concentró. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters Xbridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 23-63% de B durante 25 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. Los diastereómeros se separaron usando SFC prep quiral (columna: Chiracel OJ-H 25 x 3 cm, 5 µm; fase móvil:

75/25 CO_2/MeOH; flujo: 85 mL/min). El pico de elución más rápido se asignó como diastereómero A (10.8 mg, 21%); el pico de elución más lenta se asignó como diastereómero B (11.7 mg, 23%). diastereómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.19 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.64 (br d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.30 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.72 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.15 (br d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.69 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.36 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.26 (br t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.99 (br d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (br s, 3H), 1.68 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.50 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.29 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 0.97 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 507.3; HPLC RT = 1.66 min. Método de HPLC analítico 2. diastereómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.65 (br d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.26 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.72 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.17 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.87 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.51 - 3.33 (m, 2H), 3.27 (br t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (br s, 3H), 1.68 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.51 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.28 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 0.97 (br d, *J* = 12.8

Hz, 1H); LCMS (M+H) = 507.4; HPLC RT = 1.66 min. Método de HPLC analítico 1.

Ejemplo 375

5-{8-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 5-Bromo-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina

De acuerdo con un procedimiento análogo a aquel para 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo, ácido (3-(metilsulfonil)fenil)borónico (1.00 g, 5.00 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (1.41 g, 5.00 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (0.740 g, 41%). LCMS (M+H) = 357.1; HPLC RT = 0.82 min. Método de HPLC analítico 1.

Etapa 2: 3-Bromo-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol y 3-bromo-8-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

De acuerdo con un procedimiento análogo a aquel para 3-bromo-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 5-bromo-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina

(0.740 g, 2.07 mmol) se convirtió en 3-bromo-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.318 g, 47%) y 3-bromo-8-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.105 g, 16%). 3-Bromo-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol; RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (br s, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H). 3-Bromo-8-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol; RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H).

Etapa 3: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

De acuerdo con un procedimiento análogo a aquel para 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, 3-bromo-8-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (110 mg, 0.338 mmol) se convirtió en el compuesto del título (30.0 mg, 26%). LCMS (M+H) = 342.1; HPLC RT = 0.57 min. Método de HPLC analítico 1.

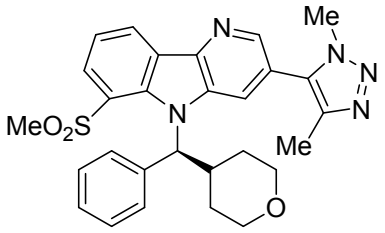
Etapa 4: 5-{8-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

De acuerdo con un procedimiento análogo a aquel para 3-bromo-7-(metilsulfinil)-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-

piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.0300 g, 0.0880 mmol) se convirtió en el compuesto del título (18.0 mg, 26%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32-8.25 (m, 1H), 8.20 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.80 (br s, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.07 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H);). LCMS (M+H) = 516.4; HPLC RT = 0.78 min. Método de HPLC analítico 1.

Ejemplo 376

5-{6-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Una solución de 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (0.449 g, 1.16 mmol), 3-bromo-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.315 g, 0.969 mmol), yoduro de cobre (I) (0.221 g, 1.16 mmol) y trietilamina

(0.162 mL, 1.16 mmol) en DMF (9.69 mL) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno. Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.112 g, 0.0970 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 100 °C. Después de 7.5 h, 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (0.449 g, 1.162 mmol), yoduro de cobre (I) (0.221 g, 1.16 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.112 g, 0.0970 mmol) se añadieron y la reacción se calentó durante la noche. La reacción se enfrió, luego se diluyó con agua e hidróxido de amonio acuoso. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con LiCl al 10% acuoso, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por ISCO cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 40 g; DCM/MeOH; gradiente del 0 al 10%) para dar 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.0890 g, 0.261 mmol, 27 %). LCMS (M+H) = 342.2; HPLC RT = 0.63 min. Método de HPLC analítico 1.

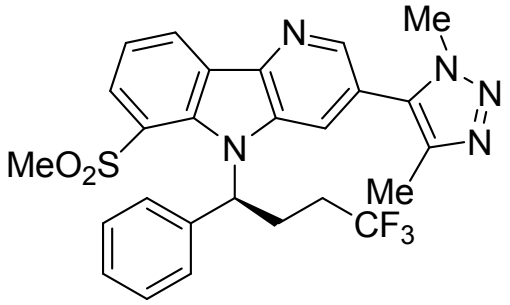
Etapa 2: 5-{6-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

De acuerdo con un procedimiento análogo a aquel para (S)-2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol, (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

(0.0510 g, 0.264 mmol) y 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.0450 g, 0.132 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (15.0 mg, 22%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.98 (br dd, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (br dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 12H), 2.15 (s, 4H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.77 (qd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 0.49 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 516.4; HPLC RT = 0.82 min. Método de HPLC analítico 1.

Ejemplo 377

5-{6-Metansulfonil-5-[(1S)-4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

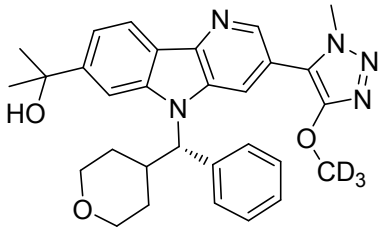


De acuerdo con un procedimiento análogo a aquel para (S)-2-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-9-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol, (R)-4,4,4-trifluoro-1-fenilbutan-1-ol (0.0540 g, 0.264 mmol) y 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-

il)-6-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.0450 g, 0.132 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (10.5 mg, 15%). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.44-7.28 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.67-1.47 (m, 1H);). LCMS (M+H) = 528.3; HPLC RT = 0.92 min. Método de HPLC analítico 1.

Ejemplo 378

2-{3-[4-($^2H_3$)Metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: (Azidometil)trimetilsilano

Un recipiente se cargó con azida sódica (5.09 g, 78.0 mmol) y DMF (30 mL). A ello se añadió (clorometil)trimetilsilano (8.00 g, 65.2 mmol). El recipiente se equipó con un balón de nitrógeno, se colocó en un baño de 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 40 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El recipiente de reacción se equipó con una columna con camisa y cabeza de destilación de vía corta. El producto se destiló al vacío para dar una única fracción. La recolección se discontinuó

cuando la temperatura de la cabeza comenzó a subir y había un cambio visible en la forma en que el destilado interactuaba con la columna (pasó de estar uniformemente recubierto con destilado a una distribución más irregular sobre el vidrio de la columna). El material destilado pesaba 7.60 g (85% puro por RMN-^{1}H, 76 %). El material se usó sin purificación adicional. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.77 (s, 2H), 0.13 (s, 9H). ^{13}C RMN (101MHz, $CDCl_3$) δ 42.1, -2.6.

Etapa 2: 2-Cloro-1.1-bis($^{2}H_3$)metoxietano

Un recipiente se cargó con 2-cloroacetaldehído (50% en agua, 20.0 g, 127 mmol) y D4-MeOH (10 mL). A ello se añadió cloruro de calcio (16.5 g, 149 mmol), que dio una significativa exoterma. Cuando la exoterma terminó, la reacción se colocó en un baño de 55 °C y se mantuvo a esa temperatura durante la noche. En la mañana, la reacción se vertió en un embudo de separación y las capas se separaron. La capa acuosa viscosa inferior se extrajo con 15 mL de éter dietílico, que se añadió a la primera capa orgánica. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se equiparon con una cabeza de destilación en camisa / vía corta y se calentó en una camisa de calentamiento. La fracción que se destiló entre 90 °C y 110 °C se retuvo para dar 9.25 g (56 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 5.3 Hz, 2H). ^{13}C RMN (101MHz, $CDCl_3$) δ 103.1, 53.1 (m), 43.0.

Etapa 3: ($^2H_3$)Metoxietino

A una solución de dietilamina (15.6 mL, 149 mmol) en THF (250 mL) a 0 °C se añadió nBuLi (2.5 M en hexanos, 59.7 mL, 149 mmol). Después de agitar durante 10 min, la reacción se trató con 2-cloro-1,1-bis($^2H_3$)metoxietano (5.67 mL, 49.8 mmol) durante algunos minutos. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, las sustancias volátiles se eliminaron por concentración a presión reducida, ventilando el evaporador rotativo a nitrógeno. El polvo resultante se bombeó a alto vacío durante 15 min antes de sumergir en un baño a -78 °C. A ello se añadió 125 mL de salmuera a través de un embudo de adición lo más rápidamente posible, rotando el recipiente para ayudar a la suspensión completa de la mezcla de reacción. El recipiente se equipó con a 24/40 → 14/20 adaptador y una columna con camida / aparato de destilación de vía corta. El recipiente receptor se sumergió en un baño a -78 °C. El recipiente en ebullición se calentó con una camisa de calentamiento. Se formó una fracción sustancial sin ninguna carga en la temperatura de la cabeza (Fracción 1). Cuando la temperatura de la cabeza comenzó a subir, el frasco receptor se cambió (Fracción 2). La temperatura se elevó hasta 38 °C y se estabilizó a esa temperatura. La recolección de la Fracción 2 se discontinuó cuando la temperatura de la cabeza comenzó a bajar. Ambas fracciones se analizaron por HRMN. Fracción 1: 0.898 g,

aproximadamente 94% puro. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (s, 1H).

Etapa 4: 4-($^2H_3$)Metoxi-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol

A una solución de (azidometil)trimetilsilano (85.2% pure) (2.17 g, 14.3 mmol) y ($^2H_3$)metoxietino (0.898 g, aproximadamente 94% puro, 14.3 mmol) en DCM (40.8 ml) a 0 °C se añadió una solución de sulfato de cobre (II) pentahidrato (0.467 g, 1.87 mmol) en agua (30.7 mL). A ello se añadió lentamente ascorbato de sodio (1.30 g, 6.54 mmol). Después de la adición del ascorbato, la reacción se volvió muy oscura con precipitado y la agitación se volvió dificultosa. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla resultante se trató con Celite y se filtró a través de un segundo taco de Celite, enjuagando con DCM adicional. Las capas orgánicas (la capa acuosa se removió en los tratamientos con Celite) se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 0.750 g (28%) en forma de un aceite muy oscuro. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 0.16 (s, 9H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 161.3, 106.6, 56.65-55.97 (m, 1C), 43.07-42.42 (m, 1C), -2.16 - -2.76 (m, 1C). LCMS (M+H) = 189.1.

Etapa 5: 3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Un vial de (4.37 g) 1 dracma seco inundado con N_2 (g) se cargó con acetato de tetrametilamonio (22.2 mg, 0.167 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5.86 mg, 8.34 µmol) y 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (40.0 mg, 0.083 mmol, ver las etapas 1-2 de 2-[8-bromo-3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol y 2-[3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol). A ello se añadió 4-($^2H_3$)metoxi-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (31.4 mg, 0.167 mmol). El vial se inundó otra vez con nitrógeno. A ello se añadió NMP (0.4 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una corriente de nitrógeno durante 10 min. El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 95 °C y se calentó a esa temperatura durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50% de EtOAc/Hex → 100% de EtOAc) para dar 32.0 mg (75%) en forma de un sólido blanquecino. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* =

7.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.5, 7.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.5, 7.3 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (ddd, *J* = 11.6, 4.5, 3.5 Hz, 1H), 3.84 (ddd, *J* = 11.6, 4.5, 3.5 Hz, 1H), 3.84 (ddd, *J* = 11.8, 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.84 (ddd, *J* = 11.8, 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.70 (tdt, *J* = 7.5, 5.8, 3.4 Hz, 1H), 1.70 (dddd, *J* = 4.5, 3.5, 3.4, -13.9 Hz, 1H), 1.67 (dddd, *J* = 4.5, 3.5, 3.4, -13.9 Hz, 1H), 1.60 (dddd, *J* = 11.8, 7.5, 4.5, -13.9 Hz, 1H), 1.57 (dddd, *J* = 11.8, 7.5, 4.5, -13.9 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 515.5.

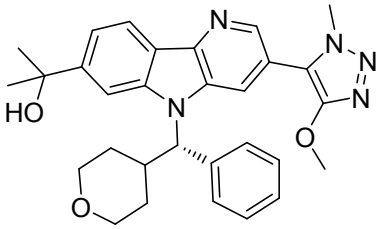
Etapa 6: 2-{3-[4-($^2H_3$)Metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

A una solución de 3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (32.0 mg, 0.0620 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 0.311 mL, 0.933 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a esa temperatura. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado acuoso. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. Las capas se separaron. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (100% de EtOAc) para dar mayormente producto puro. El sólido se recristalizó en agua/EtOH (2:1). El licor madre se removió por medio de una pipeta. El sólido que vino

con él se recolectó en un filtro de jeringa. El sólido recristalizado se enjuagó dos veces con agua fría /EtOH adicional (2:1). Los enjuagues se añadieron otra vez en el filtro de jeringa. El sólido que quedó en el filtro se disolvió en EtOH y se volvió a añadir en el sólido recristalizado. La concentración del etanol dio 27.0 mg (80%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 515.6.

Ejemplo 379

2-[3-(4-Metoxi-1-Metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 4-Metoxi-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con

un procedimiento análogo al descrito en la preparación de metil 3-[4-($^{2}H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato, a partir de 2-cloro-1,1-dimetoxietano asequible en comercios. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 0.17 (s, 9H). ^{13}C RMN (126MHz, $CDCl_3$) δ 161.3, 106.6, 57.2, 42.8, -2.05 - -2.90 (m, 1C). LCMS (M+H) = 186.1.

Etapa 2: 3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en la preparación de 3-[4-($^{2}H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, a partir de 4-metoxi-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 5.59 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.11-4.06 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.37 (td, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 512.5.

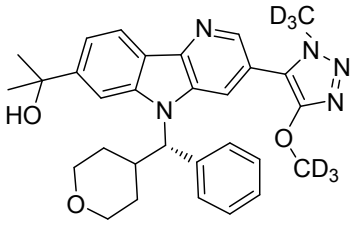
Etapa 3: 2-[3-(4-Metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

A una solución de 3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (77.0 mg, 0.151 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 0.753 mL, 2.26 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a esa temperatura. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturada acuosa La reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. Las capas se separaron. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (100% de EtOAc) para dar mayormente producto puro. El residuo resultante se disolvió en EtOH (1.5 mL). A ello se añadió agua en porciones. Con cada gota, había un instantánea de precipitado seguido por disolución. Después de la adición de la gota final, se precipitó una gran cantidad de sólido. La suspensión resultante se calentó con un cañón térmico con vigorosa agitación, pero poco volvió a solución. La suspensión se agitó moderadamente en un agitador durante 48 h. El sólido resultante se recolectó por filtración en un embudo de Büchner y se enjuagó con 2 mL de agua fría/EtOH (2:1). El sólido se secó al aire

para dar 50.0 mg (64 %) en forma de un polvo blanco fino. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.08 (dd, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.13 (q, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 512.6.

Ejemplo 380

2-{3-[4-($^2H_3$)Metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 4-($^2H_3$)Metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol

A una solución de ($^2H_3$)metoxietino (aprox. 11% en THF, 0.400 g, 0.745 mmol) y d3-yodometano (0.0700 mL, 1.127 mmol) en THF (0.6 mL) a 0 °C se añadió una solución de azida sódica (0.0730 g, 1.12 mmol) en agua (1 mL). El recipiente se

selló y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató secuencialmente con sulfato de cobre (II) pentahidrato (0.0240 g, 0.0980 mmol) y ascorbato de sodio (0.0740 g, 0.372 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 4 días. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se trató con Celite, se filtró a través de un segundo taco de Celite y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Hex) para dar 0.0670 g (76 %). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (s, 1H). LCMS (M+H) = 120.1.

Etapa 2: 3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Un vial de 1 dracma inundado con N2 (g) seco se cargó con acetato de tetrametilamonio (16.7 mg, 0.125 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4.39 mg, 6.26 µmol) y 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (30.0 mg, 0.0630 mmol, ver las etapas 1-2 de 2-[8-bromo-3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol y 2-[3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol). A ello se añadió 4-($^2H_3$)metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol (14.9 mg, 0.125 mmol). El vial se inundó otra vez con nitrógeno. A ello se

añadió NMP (0.5 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una corriente de nitrógeno durante 10 min. El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 95 °C y se calentó a esa temperatura durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50% de EtOAc/Hex) para dar 31.7 mg (98 %) en forma de un aceite claro. LCMS (M+H) = 518.5. HPLC RT = 1.58 min (columna: Phenomenex LUNA C18 2 x 30 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min; flujo: 1 mL/min).

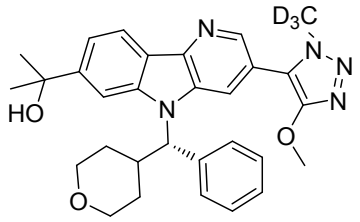
Etapa 3: 2-{3-[4-($^2H_3$)Metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

A una solución de 3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (31.7 mg, 0.0610 mmol) en THF (1 mL) a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 0.408 mL, 1.23 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a esa temperatura. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturada acuosa La reacción se diluyó con acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron. Las capas orgánicas se concentraron y se

purificaron por HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min). El rendimiento del producto era 16.2 mg (51%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.40 (br. s., 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.54-3.32 (m, 4H), 3.26 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.58 (s, 7H), 1.40-1.23 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 518.5.

Ejemplo 381

2-{3-[4-Metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 4-Metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de 2-{3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, a partir de metoxietino (preparado

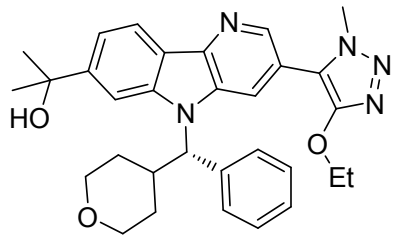
por el procedimiento usado para preparar ($^2H_3$)metoxietino, a partir de 2-cloro-1,1-dimetoxietano asequible en comercios). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (s, 1H), 4.00 (s, 3H). ^{13}C RMN (126MHz, $CDCl_3$) δ 161.8, 106.7, 57.4 (CD_3 no observado). LCMS (M+H) = 117.1.

Etapa 2: 2-{3-[4-Metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de 2-{3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, a partir de 4-metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.55-3.33 (m, 3H), 3.26 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.39-1.21 (m, 1H), 1.10-0.93 (m, 2H). LCMS (M+H) = 515.6.

Ejemplo 382

2-[3-(4-Etoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

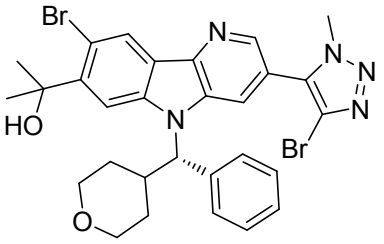


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de 2-{3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, a partir de etoxietino asequible en comercios. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.07 (br. s., 3H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.56-3.33 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 7H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 526.3.

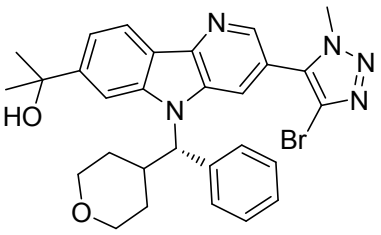
Ejemplos 383 y 384

2-[8-Bromo-3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-

oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol y 2-[3-(4-Bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Ejemplo 383



Ejemplo 384

Etapa 1: (R)-Fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil metansulfonato.

A (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0.750 g, 3.90 mmol) en DCM (26.0 mL) se añadió trietilamina (0.952 mL, 6.83 mmol), se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió cloruro de metansulfonilo (0.380 mL, 4.88 mmol) en porciones y se agitó a 0 °C durante 0.5 h, luego temperatura ambiente durante 0.5 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con 80 uL de MsCl. Después de 10 min, el baño de hielo se removió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con éter, se lavó con agua, luego $NaHCO_3$ saturado acuoso, luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.34 (m, 5H), 5.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.40 (td, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 3.30 (td, *J* = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.06-1.97

(m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 1H).

Etapa 2: 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

Un vial se cargó con 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (600 mg, 1.97 mmol), metansulfonato de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (1060 mg, 3.93 mmol), carbonato de cesio (1920 mg, 5.90 mmol) y DMF (5960 µL). El vial se selló y se calentó a 30 °C durante la noche. El vial se calentó hasta 35 °C y se mantuvo a esa temperatura 48 h. El vial se calentó hasta 45 °C y se mantuvo a esa temperatura durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para remover sólidos no disueltos. Los sólidos se enjuagaron con EtOAc. Las capas orgánicas se diluyeron con agua/EtOAc y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se suspendió en 4 mL de DCM. La suspensión resultante se agitó ocasionalmente durante 5 min. La suspensión luego se diluyó con 4 mL de 25% de EtOAc/Hex. La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de algodón y se cargó en una columna de gel de sílice (150 mL SiO_2, 25% de EtOAc/Hex) y se eluyó hasta que la muestra se adsorbiera en la columna. El producto se eluyó usando 25% de EtOAc/Hex. Las fracciones se visualizaron

primero por UV (para mostrar producto y carbolina) y luego por PMA (para mostrar alcohol bencílico (que muestra azul después de carga)). Dos juegos de fracciones se recolectaron. Las primeras fracciones eran producto teñido por carbolina sin reaccionar. Estas fracciones se recolectaron juntas y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en éter para dar un precipitado blanco fino. El precipitado (carbolina sin reaccionar) se removió por filtración y se descartó. La concentración de este licor madre dio un producto muy puro (502 mg, 53%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.57 (td, *J* = 11.9, 1.6 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.22-3.06 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.68-1.51 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS (M(^{81}Br)+H) = 481.2.

Etapa 3: 3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

Un vial de 1 dracma inundado con N2 (g) seco se cargó con acetato de tetrametilamonio (33.3 mg, 0.250 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (8.79 mg, 0.0130 mmol) y 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-

pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (60.0 mg, 0.125 mmol). A ello se añadió 1-metil-1H-1,2,3-triazol (20.8 mg, 0.250 mmol). El vial se inundó otra vez con nitrógeno. A ello se añadió NMP (0.5 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una corriente de nitrógeno durante 10 min. El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 95 °C y se calentó a esa temperatura durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (100% de EtOAc → 1% MeOH/EtOAc) para dar 39.5 mg (66%) en forma de un sólido blanquecino. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (dd, *J* = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.57 (td, *J* = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 482.3.

Etapa 4: 3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo y 8-bromo-3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

A una solución de 3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (39.5 mg, 0.0820 mmol) en DMF (0.5 mL) a temperatura ambiente se añadió NBS (16.1 mg, 0.0900 mmol). La reacción se colocó en un baño de arena precalentado a 45 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se vertió en agua. Las capas orgánicas se lavaron con agua (2X), luego salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (50% → 100% de EtOAc/Hex) dio dos puntos de elución cercana que se recolectaron juntos para dar 21.0 mg (aprox. 43 %) como una mezcla de el compuesto del títulos. LCMS (columna: Phenomenex Luna C18 2 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 0.8 mL/min) data: Mono-bromuro:(M+H) = 562.2. HPLC RT = 3.14 min; Di-bromuro: (M(^{79}Br .8^{1}Br) +H) = 640.1. HPLC RT = 3.37 min.

Etapa 5: 2-[8-Bromo-3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol y 2-[3-(4-Bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

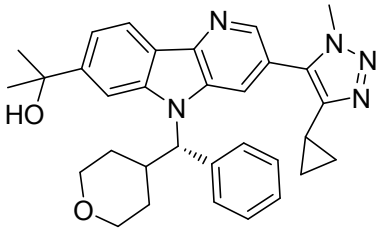
A una mezcla de 3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-

triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo y 8-bromo-3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (21.0 mg, 0.0350 mmol) en THF (350 µL) a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 117 µL, 0.350 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a esa temperatura. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturada acuosa La reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. Las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (50% → 100% de EtOAc/Hexanos → 1% MeOH/EtOAc) para dar dos fracciones. La mancha superior (Fracción 1) se recolectó, se concentró y re-se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 45-85% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar Ejemplo 383 (6.30 mg, 28 %). La mancha inferior (Fracción 2) se recolectó para dar Ejemplo 384 (9.40 mg, 43 %). Ejemplo 383: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 2H), 8.49 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.74 (d, *J*

= 11.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.52-3.22 (m, 3H), 1.84-1.65 (m, 8H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LCMS (M(^{79}Br.8^{1}Br)+H) = 640.1. Ejemplo 384: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS (M(^{81}Br)+H) = 562.2.

Ejemplo 385

2-[3-(4-Ciclopropil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



2-[3-(4-Bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol (6.00 mg, 10.7 µmol), ácido ciclopropilborónico (4.60 mg, 0.0540 mmol), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (1.98 mg, 2.68 µmol) y

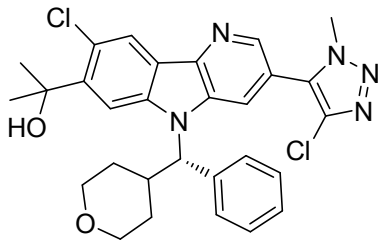
fosfato de potasio (11.4 mg, 0.0540 mmol) se colocaron en un vial y la mezcla se inundó con nitrógeno. A ello se añadió tolueno (0.5 mL) y agua (0.05 mL). El vial se inundó con nitrógeno durante 15 min con vigorosa agitación. El vial se tapó y se colocó en un baño precalentado a 110 °C. La reacción se mantuvo a 110 °C durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se suspendió en DCM/agua y se agitó vigorosamente. La mezcla se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa iterativa (HPLC 1: columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. HPLC 2: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-55% de B durante 30 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. HPLC 3: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido

trifluoroacético; gradiente: 10-50% de B durante 30 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar 3.8 mg (55%) en forma de una sal de TFA. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.94 (br. s., 1H), 1.83 (br. s., 1H), 1.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.37-1.22 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 0.96-0.77 (m, 4H). LCMS (M+H) = 522.3.

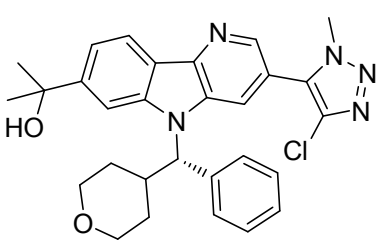
Ejemplos 386 y 387

2-[8-Cloro-3-(4-cloro-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, y

2-[3-(4-Cloro-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Ejemplo 386



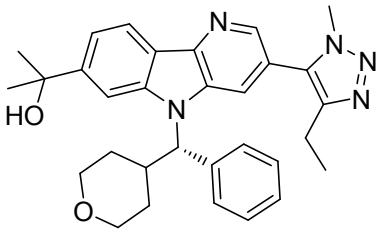
Ejemplo 387

Los compuestos del título se prepararon de manera análoga a la usada para preparar 2-[8-bromo-3-(4-bromo-1-

metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol y 2-[3-(4-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol, reemplazando N-bromosuccinimida con N-clorosuccinimida. El aislamiento del compuesto del títulos se logró por HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-80% de B durante 40 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar Ejemplos 386 y 387. Ejemplo 386: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.09 (br. s., 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.51-3.32 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 15.0 Hz, 7H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 550.5. Ejemplo 387: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61-8.47 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.52-3.22 (m, 4H), 1.70 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.59 (s, 7H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 516.4.

Ejemplo 388

2-[3-(4-Etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 4-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol

A una solución de (azidometil)trimetilsilano (85% pure, 2.40 g, 15.7 mmol) y terc-butildimetil(prop-2-in-1-iloxi)silano (2.95 g, 17.3 mmol) en t-butanol (40 mL) se añadió una solución de ascorbato de sodio (3.12 g, 15.7 mmol) en agua (20 mL). A ello se añadió lentamente una solución de sulfato de cobre (II) pentahidrato (0.785 g, 3.15 mmol) en agua (20 mL). La mezcla heterogénea amarilla clara resultante se agitó vigorosamente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc/agua que dio una emulsión que era parcialmente separable. Múltiples lavados con amoníaco acuoso (~10%) dieron dos capas de fácil separación. Después de concentrar las sustancias orgánicas, el material se purificó por cromatografía en columna (12% → 25% de EtOAc/Hex) para dar 4.36 g (92 %) en forma de un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). ^{13}C RMN (101MHz, $CDCl_3$) δ

148.5, 122.1, 58.1, 42.0, 25.9, 18.3, -2.5, -5.2. LCMS (M+H) = 300.2.

Etapa 2: 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

A una solución de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (562 mg, 1.88 mmol) en THF (6.3 mL) a -78 °C se añadió n-BuLi (2.5M en pentano, 801 µL, 2.00 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La solución resultante amarilla se trató con cloruro de zinc (290 mg, 2.13 mmol). Después de agitar durante 30 min, el baño de hielo se removió y la reacción se agitó 1 h más para dar una solución incolora clara. La solución resultante se trató con 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (600 mg, 1.25 mmol), Pd_2dba_3 (22.9 mg, 0.0250 mmol) y Ru-Phos (46.7 mg, 0.100 mmol) en forma de una mezcla de sólidos en una porción bajo una corriente constante de nitrógeno. La solución ámbar rojiza resultante se selló y se sumergió en un baño precalentado de aceite a 70 °C. La reacción se dejó bajo agitación 20 h a esa temperatura. La reacción se diluyó con DCM, se vertió en agua y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se

filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (EtOAc/Hex) dio 650 mg (74 %) en forma de un sólido espumoso. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.85 (dd, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.35 (td, *J* = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 0.82 (s, 10H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 9H). LCMS (M+H) = 698.4.

Etapa 3: (S)-2-(3-(4-(((terc-Butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol

A una solución de 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (650 mg, 0.931 mmol) en THF (4660 µL) a -20 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 32483 µL, 7.45 mmol). La solución resultante se dejó calentar gradualmente hasta 0 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 15 min. La reacción se neutralizó por adición cuidadosa de NH_4Cl saturada acuosa La reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua.

Las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 614 mg (94 %). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 5.54 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.03 (dd, *J* = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.32 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.86-0.79 (m, 11H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.01 (s, 9H). LCMS (M+H) = 698.5.

Etapa 4: (S)-2-(3-(4-(Hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol

A una solución de (S)-2-(3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol (614 mg, 0.880 mmol) y agua (0.0320 mL, 1.76 mmol) en THF (5.6 mL) a 0 °C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 2.64 mL, 2.64 mmol). Después de 10 min a 0 °C, el baño de hielo se removió y la agitación se continuó durante 1 h. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturada acuosa y se diluyó con EtOAc. La mezcla se vertió en agua y las capas se separaron. Las

capas orgánicas se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (2% MeOH/EtOAc → 10% MeOH/EtOAc) dio 376 mg (84 %) en forma de un sólido blanco. LCMS (M+H) = 512.3. HPLC RT = 1.98 min (columna: Phenomenex LUNA C18, 2 x 50 mm; fase móvil A: 10:90 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 90:10 ACN:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 4 min; flujo: 0.8 mL/min).

Etapa 5: (S)-(5-(7-(2-Hidroxipropan-2-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil metansulfonato

A una solución de (S)-2-(3-(4-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol (125 mg, 0.244 mmol) y TEA (51.1 µL, 0.366 mmol) en DCM (1960 µL) a 0 °C se añadió cloruro de metansulfonilo (20.9 µL, 0.269 mmol) en porciones. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado acuoso. Después de agitar brevemente a 0 °C, la reacción se vertió en un embudo de separación y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se usó sin purificación. LCMS (M+H) = 590.1. HPLC RT = 1.57 min (columna: Waters Aquity BEH C18, 2.1 x 50 mm; fase móvil A: agua con 0.05% de

TFA; fase móvil B: ACN con 0.05% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 2-50% de B durante 1.5 min; 0.5 min hold; flujo: 0.8 mL/min).

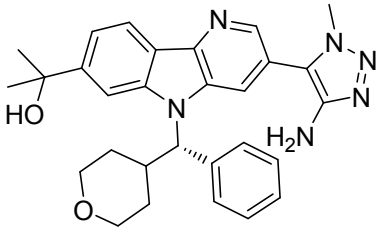
Etapa 6: 2-[3-(4-Etil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Un recipiente se cargó con yoduro de cobre (I) (34.9 mg, 0.183 mmol) y se inundó con nitrógeno. A ello se añadió THF (0.5 mL). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 15 min, se enfrió hasta 0 °C y se trató con bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O, 0.122 mL, 0.366 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, la mezcla heterogénea se trató con una solución de (S)-(5-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil metansulfonato (18.0 mg, 0.0310 mmol) en THF (0.5 mL) en porciones. Después de agitar durante 30 min, la reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturada acuosa y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con 5% de amoníaco en agua y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 20

min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar 5.50 mg (35%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52-8.32 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.56-3.34 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.77-2.53 (m, 3H), 1.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.64-1.51 (m, 7H), 1.40-1.27 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 510.3.

Ejemplo 389

2-[3-(4-Amino-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: (S)-5-(7-(2-Hidroxipropan-2-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído

A una solución de (S)-2-(3-(4-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)propan-2-ol (230 mg, 0.450 mmol) en DCM (2997 µL) a temperatura ambiente se añadió peryodinano de Dess-Martin (229 mg, 0.539 mmol). Después de 1

h, la reacción se trató con una segunda porción de peryodinano de Dess-Martin (115 mg). Después de 1 h, la reacción se neutralizó por adición de tiosulfato de sodio (600 mg) en agua (3 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla se diluyó con EtOAc y $NaHCO_3$ saturada acuosa y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado acuoso, luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 220 mg (96%). RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.25 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 4H), 3.86 (dd, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.58 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.47 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.31-3.19 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.99 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 510.5.

Etapa 2: Ácido (S)-5-(7-(2-Hidroxipropan-2-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

Una solución madre de oxidante se preparó combinando clorito de sodio (96.0 mg, 1.06 mmol), dihidrógeno-fosfato de sodio monohidrato (73.1 mg, 0.530 mmol) y agua (1.2 mL). Por separado, (S)-5-(7-(2-

hidroxipropan-2-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (135 mg, 0.265 mmol) se disolvió en t-BuOH (2 mL) y THF (1.3 mL), la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con 2-metilbut-2-eno (0.312 mL, 2.65 mmol). A ello se añadió 0.5 mL de la solución madre de oxidante. Después de agitar 10 min, el resto de la solución madre se añadió en porciones. Después de la adición, el baño de hielo se removió y la reacción se agitó 2 h. La reacción se vertió en agua (3 mL) y se diluyó con EtOAc, que falló al solubilizar el precipitado. El sólido se recolectó en un embudo de Büchner, se enjuagó con agua, luego EtOAc y se secó al aire para dar 63.0 mg (45%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74-8.48 (m, 2H), 8.20-8.05 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.77 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.99 (br. s., 3H), 3.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.54-3.22 (m, 5H), 1.72-1.49 (m, 8H), 1.38-1.26 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 526.6.

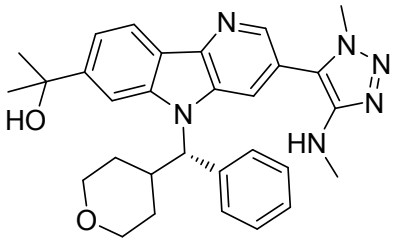
Etapa 3: 2-[3-(4-Amino-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol y (5-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Un vial se cargó con ácido (S)-5-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (63.0 mg, 0.120 mmol), t-BuOH (0.75 mL), TEA (0.0250 mL, 0.180 mmol) y difenilfosforilazida (0.0310 mL, 0.144 mmol). El vial se selló. La suspensión blanca resultante se calentó hasta 85 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 h. La reacción se trató con una porción adicional de TEA (0.0250 mL, 0.180 mmol) y difenilfosforilazida (0.0310 mL, 0.144 mmol). La reacción se selló y se calentó a 85 °C durante 8 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se diluyó con EtOAc y se trató con $NaHCO_3$ saturada acuosa Las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua 3X y se filtraron a través de un embudo de Büchner para remover sólidos no disueltos, que se descartaron. El eluyente se concentró y se purificó por cromatografía en columna (100% de EtOAc luego 20% MeOH/EtOAc). El carbamato primero se eluyó, seguido por la amina libre. La amina libre se repurificó por HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20

mL/min) para dar Ejemplo 389 (13.5 mg, 22 %). Ejemplo 389. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.16-8.03 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 2H), 3.99-3.86 (m, 4H), 3.74 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.27 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.57 (br. s., 7H), 1.32 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 497.0. (5-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato de (S)-terc-butilo: RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 4H), 3.54 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 9H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 1.32 (br. s., 9H), 1.18-1.11 (m, 1H). LCMS (M+H) = 597.7.

Ejemplo 390

2-{3-[1-Metil-4-(metilamino)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

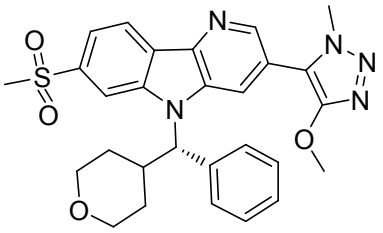


Un vial se cargó con (5-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato de (S)-terc-butilo (13.0 mg, 0.0220 mmol, ver la Etapa 3 de 2-[3-(4-amino-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol) y DMF (0.75 mL). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C y se trató con hidruro de sodio (1.74 mg, 0.0440 mmol). El baño de hielo se removió y la agitación se continuó 10 min. La reacción se reenfrió hasta 0 °C y se trató con yodometano (2.72 µL, 0.0440 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y se neutralizó por adición de NH_4Cl saturada acuosa La reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo protegido con Boc se disolvió en TFA/DCM (1:5 vol/vol). Después de 30 min, la reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un

mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar 11 mg (99%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.16-8.03 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.01-3.85 (m, 4H), 3.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.74 (s, 1H), 1.72 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.57 (s, 7H), 1.40-1.23 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 511.1.

Ejemplo 391

5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: (S)-3-Bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un vial se cargó con 3-bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (200 mg, 0.615 mmol) y carbonato de cesio (601 mg, 1.85 mmol). A ello se añadió una solución de metansulfonato de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (333 mg, 1.23 mmol) en DMF (3075 µL). El vial se inundó con nitrógeno, se selló y se colocó en un baño de 50 °C. La

reacción se agitó a esta temperatura durante 4 días. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un tapón de algodón y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 215 mg (70%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 5.47 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.58 (td, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.40 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.17-3.11 (m, 5H), 2.00 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.46-1.33 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS (M (^{81}Br)+H) = 501.3.

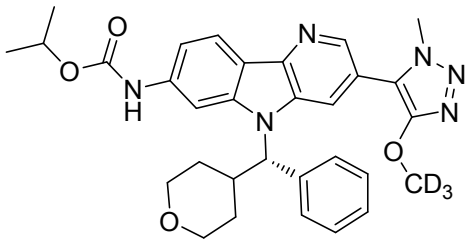
Etapa 2: 5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Un vial de (3.69 ml) 1 dracma inundado con N2 (g) seco se cargó con acetato de tetrametilamonio (18.7 mg, 0.140 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4.92 mg, 7.01 µmol) y (S)-3-bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (35.0 mg, 0.0700 mmol). A ello se añadió 4-metoxi-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (26.0 mg, 0.140 mmol). El vial se inundó otra vez con nitrógeno. A ello se añadió NMP (0.4 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una corriente de nitrógeno durante 10 min.

El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 95 °C y se calentó a esa temperatura durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 10-50% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar 7.00 mg (18%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.01 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 4H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 532.5.

Ejemplo 392

N-{3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}carbamato de propan-2-ilo



Etapa 1: Fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil metansulfonato

Una solución de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (450 mg, 2.34 mmol) en DCM (15 mL) se trató con trietilamina (0.652 mL, 4.68 mmol). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C y se trató con cloruro de metansulfonilo (0.274 mL, 3.51 mmol) en porciones. Se agitó a 0 °C durante 1 h ten temperatura ambiente durante 0.5 h. It se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se diluyó con éter. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 620 mg (rendimiento cuant.). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.36(m, 5H), 5.23(d, J = 8.78Hz, 1H), 4.09-3.91(m, 2H), 3.4-3.3(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.14-2.0(m, 2H), 1.55(m, 1H), 1.35-1.28(m, 2H), 1.16-1.12(m, 1H).

Etapa 2: 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

A una mezcla de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (1.20 g, 3.93 mmol) y carbonato de cesio (2.56 g, 7.87 mmol) en DMF (6 mL) se añadió

fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil metansulfonato (1.17 g, 4.33 mmol) en DMF (6 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó hasta 40 °C y se mantuvo a esa temperatura 24 h. A ello se añadió una porción adicional de fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil metansulfonato (1.06 g, 3.94 mmol) y carbonato de cesio (1.28 g, 3.94 mmol). Se calentó a 40 °C durante el fin de semana. Los sólidos se eliminaron por filtración y se descartaron y el filtrado se concentró. La purificación por Biotage (30%EA/Hex) dio 300 mg de producto (16%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.6(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.39(d, J = 8.03Hz, 1H), 8.05-8.01(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.39-7.35(m, 2H), 7.32(m, 1H), 5.489d, J-11.0Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.86(m, 1H), 3.57(m.1H), 3.4(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.99(m.1H), 1.6(m.1H), 1.4(m, 1H), 1.06(m, 1H); LCMS (M+H) = 479.1/481.1

Etapa 3: 3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Un vial de (3.69 ml) 1 dracma inundado con N2 (g) seco se cargó con acetato de tetrametilamonio (38.9 mg, 0.292 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10.3 mg, 0.0150 mmol) y 3-bromo-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (70.0 mg, 0.146 mmol). A ello se añadió 4-($^2H_3$)metoxi-1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol (65.5 mg, 0.292

mmol). El vial se inundó otra vez con nitrógeno y luego se añadió NMP (1 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo una corriente de nitrógeno durante 10 min. El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 95 °C y se calentó a esa temperatura durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por Biotage (70% de EtOAc) dio 53.0 mg (71%) en forma de aceite amarillo. LCMS (M+H) = 515.5, LC RT = 1.613 min (columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u; fase móvil A: 90:10 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; fase móvil B: 10:90 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min, mantenido 1 min; tasa de flujo: 1 mL/min).

Etapa 4: Ácido 3-[4-($^2H_3$)Metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxílico

A una solución de 3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (53.0 mg, 0.103 mmol) en THF (1 mL) se añadió hidróxido de potasio (17.3 mg, 0.309 mmol). Se agitó a 50 °C durante la noche y se concentró. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EA (que se descartaron). La capa acuosa luego se acidificó a pH 5.

Cuando el pH se aproximó al rango ácido, un sólido blanco se precipitó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 42.0 mg (81%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s.1H), 8.64 (s, 1H), 8.6(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.29(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.04(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.56(m, 2H), 7.42-7.31(m, 3H), 5.67(d, J = 10.8Hz, 1H), 4.11(s, 3H), 3.92(m, 1H), 3.6(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.2(m, 1H), 2.04(m, 2H), 1.68(m, 1H), 1.48(m, 1H), 1.14(m, 1H); LCMS (M+H) = 501.4.

Etapa 5: 5-{7-Isocianato-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol

Un vial se cargó con 3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxílico (42.0 mg, 0.0840 mmol), difenilfosforilazida (0.0470 mL, 0.210 mmol), Et_3N (0.0290 mL, 0.210 mmol) y dioxano (1.7 mL). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La solución de isocianato se usó como en la siguiente reacción. LCMS (M+H) = 498.25, LC RT = 1.73 min (columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u; fase móvil A: 90:10 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; fase móvil B: 10:90 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min, mantenido durante 1 min; tasa de flujo: 1 mL/min).

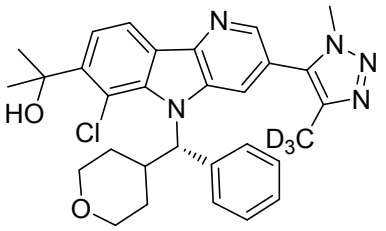
Etapa 6: N-{3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-

triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}carbamato de ropan-2-ilo

Isopropanol (210 µL, 2.73 mmol) se añadió a 5-{7-isocianato-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol (41.8 mg, 0.0840 mmol). Se calentó a 80 °C durante 3 h. Se concentró y se purificó por HPLC prep (columna: XBridge 19 x 200 mm, 5 µm; fase móvil A: 5:95 ACN:agua con 10 mm de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 ACN:agua con 10 mm de acetato de amonio; gradiente: 35-75% de B durante 20 min, 5 min de mantenimiento; tasa de flujo: 20 mL/min) para dar 33.8 mg producto (72%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.42(bs, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.6(m, 1H), 5.06-4.91 (m, 1H), 4.08 (br. s., 3H), 3.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.34-3.23 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 8H), 1.05 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 558.5, LC RT = 1.49 min.

Ejemplo 393

2-{6-Cloro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



Etapa 1: 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2-clorobenzoato de metilo

Un recipiente se cargó con 2,5-dibromo-3-nitropiridina (6.55 g, 23.24 mmol) y ácido (3-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (4.98 g, 23.24 mmol), se inundó con nitrógeno y se trató con tetrahidrofurano (65 mL), seguido por fosfato tripotásico acuoso 2 M (23.24 mL, 46.5 mmol). La mezcla resultante se agitó mientras se burbujeaba nitrógeno a través de la mezcla durante 30 min. A ello se añadió $PdCl_2$(dppf) (0.595 g, 0.813 mmol) y se calentó a 75 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla agitada de agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, las capas orgánicas se lavaron con agua (2X), luego salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100% DCM) para dar 5.76 g producto (67%) en forma de sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97(m, 1H), 8.40(m, 1H), 7.94(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.44(m, 1H), 3.99(s, 3H), LCMS (M+H) = 373.2.

Etapa 2: 3-bromo-6-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Un recipiente de 250 mL, cargado con 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-2-clorobenzoato de metilo (5.76 g, 15.5 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (6.79 g, 17.0 mmol) se inundó con nitrógeno, se trató con 1,2-diclorobenceno (77 mL) y se agitó bajo una corriente de nitrógeno durante 15 min. El recipiente se selló y se sumergió en un baño de aceite a 165 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se enjuagó con un mínimo de tolueno y discarded. El eluyente se concentró y se purificó por Biotage (5-50% AE/Hex) para dar 398 mg producto (8%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23(s.1H), 8.67(s, 1H), 8.25(d, *J* = 8.03Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.76(d, *J* = 8.28Hz, 1H), 3.94(s, 3H); LCMS (M+H) = 341.2.

Etapa 3: 3-bromo-6-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

Un vial seca, cargado con 3-bromo-6-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (160 mg, 0.471 mmol), trifenilfosfina (247 mg, 0.942 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (181 mg, 0.942 mmol) y

THF (4712 µL), se enfrió hasta 0 °C y se trató con di-terc-butil azodicarboxilato (217 mg, 0.942 mmol). La reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. A ello se añadió TFA (363 µL, 4.71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Fosfato de potasio (1.5 M) se añadió a la mezcla de reacción, seguido por acetato de etilo. Las capas se separaron y las capas orgánicas se concentraron. La purificación por Biotage (25% AE/Hex) dio 246 mg producto en forma de sólido blanquecino (57% de pureza por LCMS). LCMS (M+H) = 515.3, LC RT = 2.08 min (columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u; fase móvil A: 90:10 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; fase móvil B: 10:90 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min, mantenido durante 1 min; tasa de flujo: 1 mL/min).

Etapa 4: 6-cloro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

(S)-metilo 3-bromo-6-cloro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato (30.0 mg, 0.0580 mmol), 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilstanni)-1H-1,2,3-triazol (34.1 mg, 0.0880 mmol), trietilamina (0.0160 mL, 0.117 mmol) y yoduro de cobre (I) (1.11 mg, 5.84 µmol) en DMF (0.5 mL) se desgasificó con nitrógeno. Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (3.37 mg, 2.92 µmol) se

añadió (volviéndose oscura) y la reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. LC/MS indica masa de producto. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por Biotage (hasta 100% AE/Hex) dio 11.0 mg producto (35%) en forma de un aceite claro. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.5(d, J = 1.5Hz, 1H), 8.41(d, J = 8.03Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.03Hz, 1H), 7.57-7.52 (m.3H), 7.41-7.38(m, 2H), 7.33(m, 1H), 4.08(s, 3H), 3.86(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.57(m, 1H), 3.31(m, 1H), 3.02(m, 1H), 2.17(m, 1H), 1.75-1.6(m, 2H), 1.35(m, 1H), 0.72(m, 1H); LCMS (M+H) = 533.5.

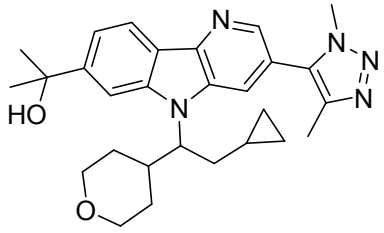
Etapa 5: 2-{6-Cloro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

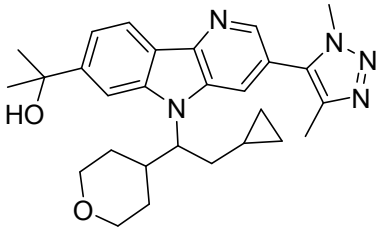
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en 2-{5-[(1R)-2-Ciclopropil-1-(oxan-4-il)etil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 6-cloro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (22.0 mg, 0.0410 mmol) se convirtió en 5.30 mg producto (24%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.26 (t, *J* =

11.6 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 11.7 Hz, 6H), 1.53-1.40 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 533.5.

Ejemplos 394 y 395

2-{5-[(1R)-2-Ciclopropil-1-(oxan-4-il)etil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 394 **enantiómero B, Ejemplo 395**

Etapa 1: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (0.800 g, 2.62 mmol), 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (1.11 g, 2.88 mmol), trietilamina (0.731 mL, 5.24 mmol) y DMF (7 mL) se purgó bajo una corriente de nitrógeno. A ello se añadió yoduro de cobre (I) (0.0750 g, 0.393 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.197 g, 0.170 mmol). El vial se selló y se calentó a 85 °C durante 1.5 h, luego a 95 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se purgó otra vez con nitrógeno, se trató con 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (0.910 g, 2.36 mmol), yoduro de cobre (I) (0.0750 g, 0.393

mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.197 g, 0.170 mmol). El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, luego NH_4OH acuoso y luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en una pequeña cantidad de acetato de etilo. El sólido resultante se trituró con un poco de acetato de etilo y se secó para dar 325 mg de producto en forma de un sólido amarillo pálido. El licor madre se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g SiO_2, 100%EA a 5-10% de $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar otros 175 mg de producto en forma de un sólido amarillo pálido (0.500 g total, 59%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.96 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.76Hz, 1H), 7.91 (dd, J1 = 1.25Hz, J2 = 8Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 3.94(s, 3H), 2.31(s, 3H); LCMS (M+H) = 322.1.

Etapa 2: 2-Ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol

Un recipiente seco de 50 mL se cargó con magnesio (173 mg, 7.13 mmol) y un cristal de yodo. Bajo nitrógeno, los sólidos se agitaron vigorosamente mientras se calentaba con la pistola de calor para aerosolizar el yodo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se trató con THF (4 mL). La mezcla se calentó con una pistola de calor y se trató con

una solución de 4-bromotetrahidro-2H-pirano (0.530 mL, 4.76 mmol) en THF (4 mL) en porciones por medio de un embudo de adición seco. Una vez completa la adición, la mezcla se colocó en un baño precalentado de aceite y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se transfirió a una solución agitada de 2-ciclopropilacetaldehído (400 mg, 2.38 mmol) en THF (4 mL) a -78 °C. Después de agitar durante 5 min, el baño de hielo se removió y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se colocó en un baño a 0 °C y se neutralizó por adición cuidadosa de NH_4Cl saturada acuosa (~4 mL). La reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en salmuera (~10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con una segunda porción de EtOAc. Las capas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar producto (410 mg, cuant.) en forma de un aceite casi incoloro, que se usó sin purificación. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.03-4.0 (m, 2H), 3.54-3.35 (m, 3H), 1.51-1.34 (m, 4H), 0.8 (m, 1H), 0.59-0.46 (m, 2H), 0.19-0.05 (m, 2H).

Etapa 3: 5-(2-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una solución de trifenilfosfina (98.0 mg, 0.373 mmol) en THF (2 mL) se enfrió hasta -20 °C y se trató con

DIAD (0.0730 mL, 0.373 mmol). Después de agitar a -20 °C durante 30 min, se añadió 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (60.0 mg, 0.187 mmol) y la agitación se continuó a -20 °C durante 30 min. A ello se añadió una solución de 2-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (63.6 mg, 0.373 mmol) en THF (1 mL) en porciones. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-1% de MeOH/DCM) para dar 89.0 mg producto (79% de pureza) en forma de un aceite amarillo viscoso. LCMS (M+H) = 474.2, LC RT = 1.40 min (columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u; fase móvil A: 90:10 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; fase móvil B: 10:90 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min, mantenido durante 1 min; tasa de flujo: 1 mL/min).

Etapa 4: 2-{5-[(1R)-2-Ciclopropil-1-(oxan-4-il)etil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

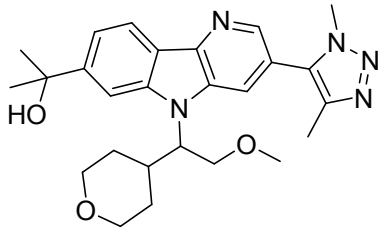
Una solución de 5-(2-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (89.0 mg, 0.187 mmol) en THF (2 mL) se enfrió hasta -78 °C bajo nitrógeno. A ello se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 0.312 mL, 0.935 mmol) en porciones. Después de 10 min, el baño de

hielo se removió y la agitación se continuó durante 1 h. La reacción se colocó en un baño a 0 °C y se neutralizó por adición cuidadosa de cloruro de amonio saturada acuosa La reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo. Las capas resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. HPLC prep (columna: XBridge 19 x 200 mm, 5 µm; fase móvil A: 5:95 ACN:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 95:5 ACN:agua con 0.1% de TFA; gradiente: 10-60% de B durante 30 min, 5 min de mantenimiento; tasa de flujo: 20 mL/min) dio 17.5 mg (racémico, 20%), que luego se purificó por SFC prep quiral (columna: ChiralCel OD-H 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 85/15 CO_2/MeOH; flujo: 70 mL/min, presión: 150 bar, temperatura: 35 °C, UV: 272nm) para dar: enantiómero A (3.00 mg, 17%, SFC RT = 14.6-16.75 min) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J* = 14.67 Hz, 1H), 8.44-8.31 (m, 1H), 8.23-8.16 (m, 1H), 7.93-7.91 (d, *J* = 13.57Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.92 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.23-2.93 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.95-1.78 (m, 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.56 (s, 5H), 1.53 (br. s., 1H), 1.23-1.10 (m, 4H), 1.04 (br. s., 1H), 0.75 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 0.16 - -0.09 (m, 4H), -0.25 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 474.2 y el enantiómero B (3.70 mg, 21%, SFC RT = 18.75-21.75 min) 8.51 (d, *J* = 14.67 Hz, 1H), 8.44-

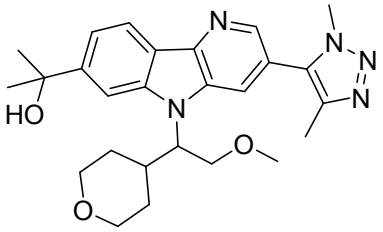
8.31 (m, 1H), 8.23-8.16 (m, 1H), 7.93-7.91 (d, *J* = 13.57Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.92 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.23-2.93 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.95-1.78 (m, 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.56 (s, 5H), 1.53 (br. s., 1H), 1.23-1.10 (m, 4H), 1.04 (br. s., 1H), 0.75 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 0.16 - -0.09 (m, 4H), -0.25 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 474.2.

Ejemplos 396 y 397

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1S)-2-metoxi-1-(oxan-4-il)etil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 396



enantiómero B, Ejemplo 397

Etapa 1: N.2-Dimetoxi-N-metilacetamida

Una solución de ácido 2-metoxiacético (1.70 mL, 22.2 mmol) en diclorometano (10 mL) se trató con cloruro de oxalilo (2.14 mL, 24.4 mmol) a temperatura ambiente. A ello se añadió 2 gotas de DMF y la reacción se agitó durante la noche. Esto se añadió a una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3.25 g, 33.3 mmol) y TEA (6.19 mL, 44.4 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C. El baño de hielo se removió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua, luego

hidrógeno-fosfato de potasio 1.5 M, luego ácido clorhídrico 1 N, luego salmuera y se concentró para dar 535 mg (18%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.24 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

Etapa 2: 2-Metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona

Un recipiente seco de 50 mL bajo nitrógeno se cargó con magnesio (197 mg, 8.11 mmol) y un cristal de yodo. Los sólidos se agitaron vigorosamente mientras se calentaba con la pistola de calor para aerosolizar el yodo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se trató con THF (4 mL). La mezcla se calentó con una pistola de calor y se trató con una solución de 4-bromotetrahidro-2H-piran (0.678 mL, 6.08 mmol) en THF (4 mL) en porciones por medio de un embudo de adición seco. Una vez completa la adición, la mezcla se colocó en un baño precalentado de aceite y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se transfirió a una solución agitada de N.2-dimetoxi-N-metilacetamida (270 mg, 2.03 mmol) en THF (12 mL) a -78 °C. Después de agitar durante 5 min, el baño de hielo se removió y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se colocó en un baño a 0 °C, se neutralizó por adición de cloruro de amonio saturado acuoso, se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró

y se concentró para dar 260 mg (81%) en forma de un aceite claro. Material se usó sin purificación. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11(s, 2H), 4.05-4.0(m, 2H), 3.5-3.44(m, 2H), 3.45(s, 3H), 2.8(m, 1H), 1.64(m, 2H), 1.32(m, 2H).

Etapa 3: 2-Metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol

Una solución de 2-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanona (60.0 mg, 0.379 mmol) en metanol (1 mL) se trató con borhidruro de sodio (14.4 mg, 0.379 mmol) en porciones (efervescencia) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se concentró, se disolvió en EA, se lavó con cloruro de amonio saturado acuoso, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 60.0 mg (cuant.). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07-3.96 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.32 (s, 1H).

Etapa 4: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(2-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Un vial de microondas se purgó con nitrógeno y cargado con 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (60.0 mg, 0.187 mmol), 2-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (59.8 mg, 0.373 mmol) y tolueno desgasificado (1.5 mL). El vial se inundó con nitrógeno, cargado con

cianometilentrimetilfosforano (0.747 mL, 0.373 mmol, 0.5 M en THF), se selló y se calentó a 110 °C durante la noche. Se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego salmuera y se concentró para dar 108 mg producto (50% de pureza). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (br. s., 1H), 8.55-8.45 (m, 2H), 8.39 (br. s., 1H), 7.95 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.99 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (s, 4H), 3.88 (br. s., 1H), 3.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.33 (br. s., 1H), 3.23-2.98 (m, 4H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.81 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.15 (br. s., 1H), 0.66 (br. s., 1H); LCMS (M+H) = 464.2.

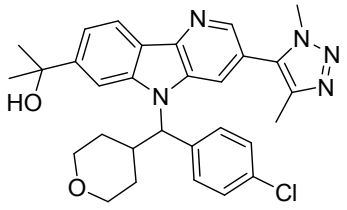
Etapa 5: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1S)-2-metoxi-1-(oxan-4-il)etil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en 2-{5-[(1R)-2-Ciclopropil-1-(oxan-4-il)etil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(2-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (108 mg, 0.233 mmol) se convirtió en 40.2 mg producto (racémico, 37%), que luego se purificó por SFC prep quiral (columna: ChiralPak AS-H 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 88/12 CO_2/MeOH; tasa de flujo: 70 mL/min, presión: 150 bar, temperatura: 35 °C, UV: 268 nm) para dar: enantiómero A (5.60 mg, 15%, SFC RT = 8.75 min) RMN-^{1}H (500

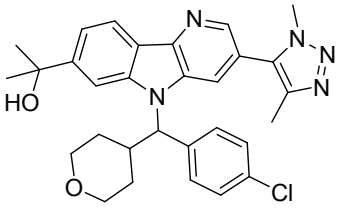
MHz, DMSO-d_6) δ 8.5 (br. s., 1H), 8.36-8.3 (m, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.29-4.13 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.42-3.23 (m, 1H), 3.15(s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.15 (dd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 0.70 (br. s., 1H); LCMS (M+H) = 464.2 y el enantiómero B (6.40 mg, 17%, SFC RT = 10.52 min) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.5 (br. s., 1H), 8.36-8.3 (m, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.29-4.13 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.42-3.23 (m, 1H), 3.15(s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.15 (dd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 0.70 (br. s., 1H); LCMS (M+H) = 464.2.

Ejemplos 398 y 399

2-{5-[(S)-(4-Clorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 398



enantiómero B, Ejemplo 399

Etapa 1: (4-Clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en 2-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol, 4-clorobenzaldehído (200 mg, 1.42 mmol) se convirtió en 186 mg producto (58%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.33(m, 2H), 7.26(m, 2H), 4.4(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.93(m, 1H), 3.41-3.27(m, 2H), 1.84-1.78(m, 1H), 1.49-1.45(m, 1H), 1.37-1.28(m, 2H), 1.2-1.17(m, 1H).

Etapa 2: 5-((4-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en 5-(2-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, (4-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (141 mg, 0.622 mmol) se convirtió en 115 mg producto (70%). LCMS (M+H) = 530.2, LC RT = 1.64 min (columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u; fase móvil A: 90:10 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; fase móvil B: 10:90 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min, mantenido durante 1 min; tasa de flujo: 1 mL/min).

Etapa 3: 2-{5-[(S)-(4-Clorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

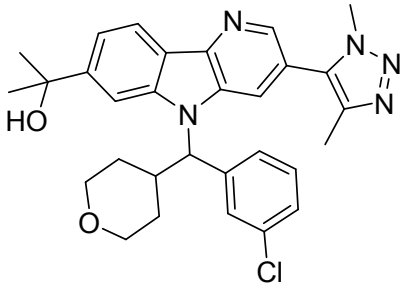
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito

en 2-{5-[(1R)-2-Ciclopropil-1-(oxan-4-il)etil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 5-((4-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (115 mg, 0.217 mmol) se convirtió en racémico 2-{5-[(S)-(4-clorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, que se separó por prep quiral (columna: ChiralCel OD 21 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: Solvente A 0.1% de dietilamina/Heptano, Solvente B etanol; tasa de flujo: 15 mL/min; isocrático: 20% de B, 28 min; UV: 254 nm) para dar: enantiómero A (13.2 mg, 12%, SFC RT = 12.4 min) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.38(m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.10(m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.58 (br. s., 7H), 1.37-1.13 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 530.3, LCMS (M+H) = 530.3 y el enantiómero B (13.3 mg, 12%, SFC RT = 22.5 min) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.38(m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.10(m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.74

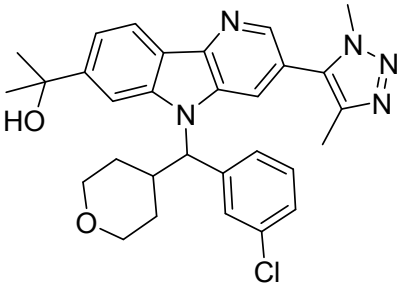
(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.58 (br. s., 7H), 1.37-1.13 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 530.3, LCMS (M+H) = 530.3.

Ejemplos 400 y 401

2-{5-[(S)-(3-Clorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol



enantiómero A, Ejemplo 400



enantiómero B, Ejemplo 401

Etapa 1: (3-Clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en 2-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol, 3-clorobenzaldehído (200 mg, 0.162 mmol) se convirtió en 157 mg producto (49%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.28 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.39 (d, J = 7.28Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 2H), 1.93-1.23 (m, 5H).

Etapa 2: 5-((3-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito

en 5-(2-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, (3-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (141 mg, 0.622 mmol) se convirtió en 120 mg producto (73%). LCMS (M+H) = 530.3, LC RT = 1.62 min (columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u; fase móvil A: 90:10 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; fase móvil B: 10:90 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min, mantenido durante 1 min; tasa de flujo: 1 mL/min).

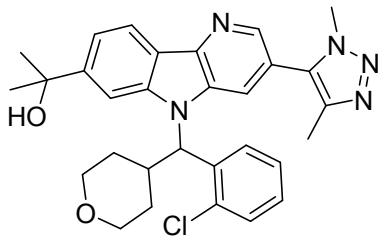
Etapa 3: 2-{5-[(S)-(3-Clorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

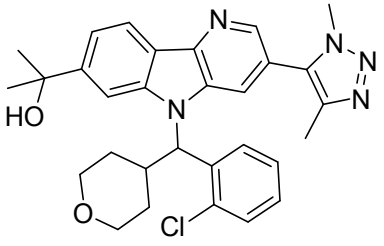
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en 2-{5-[(1R)-2-Ciclopropil-1-(oxan-4-il)etil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 5-((3-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (120 mg, 0.226 mmol) se convirtió en 2-{5-[(S)-(3-clorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propano-2 racémico, que se separó por prep quiral (columna: ChiralCel OD 21 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: Solvente A 0.1% de dietilamina/Heptano, Solvente B etanol; tasa de flujo: 15 mL/min; isocrático:

15% de B, 60 min; UV: 254 nm) para dar: enantiómero A (3.20 mg, 3%, SFC RT = 18.1 min) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50-8.39 (m, 1H), 8.55-8.31 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 5.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 3H), 3.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.70-1.51 (m, 8H), 1.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 530.3 y el enantiómero B (3.60 mg, 3%, SFC RT = 32.3 min) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50-8.39 (m, 1H), 8.55-8.31 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 5.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.03 (br. s., 3H), 3.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.70-1.51 (m, 8H), 1.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.04 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H); LCMS (M+H) = 530.3.

Ejemplos 402 y 403

2-{5-[(S)-(2-Clorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol





enantiómero A, Ejemplo 402 **enantiómero B, Ejemplo 403**

Etapa 1: (2-Clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en 2-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol, 2-clorobenzaldehído (200 mg, 0.162 mmol) se convirtió en 96.0 mg producto (30%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.52 (m, 1H), 7.37-7.3 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.32 (m, 2H).

Etapa 2: 5-((2-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en 5-(2-ciclopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo, (2-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (85.0 mg, 0.373 mmol) se convirtió en 49.0 mg producto (50%). LCMS (M+H) = 530.2, LC RT = 1.59 min (columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u; fase móvil A: 90:10 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; fase móvil B: 10:90 agua:acetonitrilo con 0.1% de TFA; temperatura: 40 °C; gradiente: 0-100% de B durante 2 min, mantenido durante 1

min; tasa de flujo: 1 mL/min).

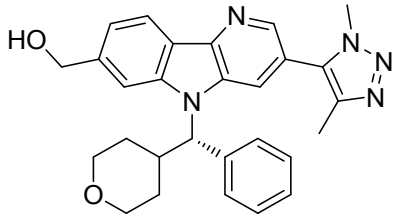
Etapa 3: 2-{5-[(S)-(2-Clorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en 2-{5-[(1R)-2-Ciclopropil-1-(oxan-4-il)etil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, 5-((2-clorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (49.0 mg, 0.0920 mmol) se convirtió en racémico 2-{5-[(S)-(2-clorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol, que se separó por prep quiral (columna: ChiralCel OD 21 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: Solvente A 0.1% de dietilamina/Heptano, Solvente B etanol; tasa de flujo: 15 mL/min; isocrático: 30% de B, 120 min; UV: 254 nm) para dar; enantiómero A (10.2 mg, 21%, SFC RT = 7.38 min) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.00 (br. s., 3H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.29 (m, 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.51 (br. s., 7H), 1.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 0.73 (br. s., 1H); LCMS (M+H) = 530.3 y el

enantiómero B (10.2 mg, 21%, SFC RT = 14.17 min) RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.00 (br. s., 3H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.29 (m, 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.51 (br. s., 7H), 1.42 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 0.73 (br. s., 1H); LCMS (M+H) = 530.3.

Ejemplo 405

3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]metanol



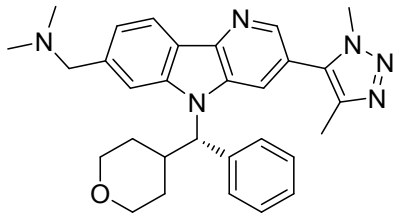
Una solución de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (188 mg, 0.379 mmol) en tetrahidrofurano (4.0 mL) se enfrió en un baño de agua helada durante 5 min, luego hidruro de litio y aluminio 2.0 M en THF (0.379 mL, 0.759 mmol) se añadió en porciones durante aproximadamente 1 min. Después de 10 min el baño de enfriamiento se removió y la agitación se continuó durante 45 min. La mezcla se

enfrió otra vez en un baño de agua helada y se neutralizó con 28 µL de agua, 28 µL de 15% NaOH y 84 µL de agua. Una pequeña cantidad de sulfato de sodio se añadió y la mezcla se agitó durante 20 min, se filtró y se enjuagó con acetato de etilo. El eluyente se concentró. Este material se purificó en SiO_2 (4 g) equilibrada en 20% de acetona/DCM, se cargó en DCM y se eluyó usando 20% de acetona/DCM (200 mL), 30% de acetona/DCM (200 mL) 40% de acetona/DCM (200 mL). Las fracciones que contienen producto se concentraron para dar el compuesto del título (131 mg, 73%). Un muestra con el corte más puro de estas fracciones (12.4 mg) luego se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55-8.48 (m, 1H), 8.48-8.38 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.01 (br. s., 3H), 3.93-3.86 (m, 1H),

3.73 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.38-1.22 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H). LC/MS (468, $[M+H]^+$).

Ejemplo 406

{[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]metil}dimetilamina



Etapa 1: 3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carbaldehído

A una solución de cloruro de oxalilo (0.0140 mL, 0.164 mmol) en 1.0 mL de DCM a -78 °C se añadió DMSO (0.0230 mL, 0.329 mmol). Después de 10 min, una solución de [3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]metanol (64.0 mg, 0.137 mmol) en 0.5 mL de DCM se añadió en porciones (0.5 mL de enjuague). Esta mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min, luego la trietilamina (0.0570 mL, 0.411 mmol) se añadió y el baño de enfriamiento se retiró. Después de 2 h de tiempo de reacción total, el baño de hielo se reemplazó y la

reacción se neutralizó con agua, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Este material se purificó en SiO_2 (4 g) se cargó en una columna seca en DCM y se eluyó usando 10-30% acetona/DCM para dar el compuesto del título (59.0 mg, 93%) en forma de una película amarilla. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.25 (s, 1H), 8.60-8.56 (m, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 3H), 5.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.32-2.28 (m, 3H), 2.05 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H). LC/MS (466, $[M+H]^+$).

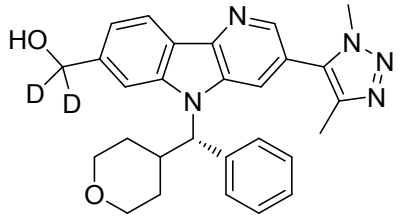
Etapa 2: {[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]metil}dimetilamina

A una solución de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carbaldehído (24.9 mg, 0.0530 mmol) en DCM (1.0 mL) se añadió dimetilamina (2.0 M en metanol, 0.267 mL, 0.535 mmol). Después de 5 min, triacetoxiborohidruro de sodio (22.7 mg, 0.107 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. 10 equivalentes adicionales

de dimetilamina se añadieron seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (22.7 mg, 0.107 mmol). Después de 20 h, 10 equivalentes adicionales de dimetilamina se añadieron seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (22.7 mg, 0.107 mmol) y la mezcla resultante se agitó 3 h más. La mezcla se concentró y se filtró a través de a 0.45 µm de filtro de jeringa de PVDF usando metanol. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (5.10 mg, 19%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38-7.21 (m, 4H), 5.81 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.70 (br. s., 2H), 3.48 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.37 (br. s., 1H), 3.26 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 6H), 1.69 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LC/MS (466, $[M+H]^+$).

Ejemplo 407

[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]($^2H_2$)metanol

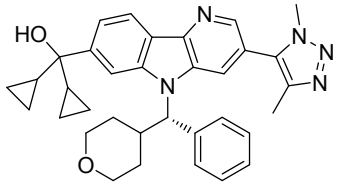


Una solución de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (22.7 mg, 0.0460 mmol) en THF (4.0 mL) se enfrió en un baño de agua helada durante 5 min. A ello se añadió deuteruro de litio y aluminio (2.10 mg, 0.0500 mmol) en forma de un sólido en una porción. Después de 1 h, la mezcla se neutralizó con 2 gotas de agua, 2 gotas de solución al 15% de NaOH y 3 gotas de agua. Sulfato de sodio sólido se añadió y esta mezcla se diluyó con acetato de etilo y se sonicó/filtró. Las capas orgánicas luego se secaron con una pequeña cantidad de $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por

evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (8.50 mg, 39%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.42 (br. s., 1H), 3.27 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). LC/MS (470, $[M+H]^+$).

Ejemplo 408

Diciclopropil[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]metanol

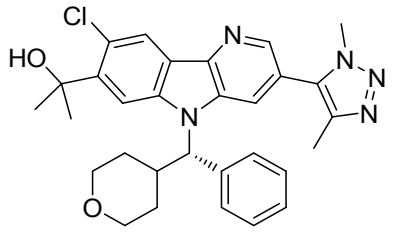


Una solución de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (25.5 mg, 0.0510 mmol) en THF (0.5 mL) se enfrió en un baño de hielo seco y acetona. A ello se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (1.0 M en 2-metiltetrahidrofurano, 0.515 mL, 0.515 mmol) durante aproximadamente 5 min. La mezcla se agitó durante 30 min luego se transfirió a un baño de agua helada. Después de 2 h, la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo en acetato

de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 40 mg de una película amarilla. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 35-75% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (5.90 mg, 21%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 3.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.63-1.47 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 0.64 (br. s., 2H), 0.54-0.34 (m, 4H), 0.26 (dt, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 2H). LC/MS (548, $[M+H]^+$).

Ejemplo 409

2-[8-Cloro-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



Etapa 1: 8-cloro-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (26.0 mg, 0.0520 mmol) y NCS (7.36 mg, 0.0550 mmol) se disolvió en DMF (0.5 mL) y se calentó hasta 45 °C. Después de 20 h a 45 °C, la temperatura se elevó hasta 60 °C. Después de 150 h, la mezcla se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 26.8 mg de una película amarilla. Este material se purificó por HPLC preparativa (XBridge C18 30x100 mm; A = 95% agua, 5% acetonitrilo + 10 mm de acetato de amonio; B = 95% acetonitrilo, 5% agua + 10 mm de acetato de amonio. El Método era del 30% de B durante 30 min a 30 mL/min, longitud de onda = 254 nm) para dar el compuesto del título en forma de una película clara / blanca (11.6 mg, 39%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 5.53 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 3H), 3.86 (br. s., 1H), 3.55

(td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.15-3.00 (m, *J* = 11.0, 11.0, 11.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.51-1.36 (m, *J* = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LC/MS (530, $[M+H]^+$).

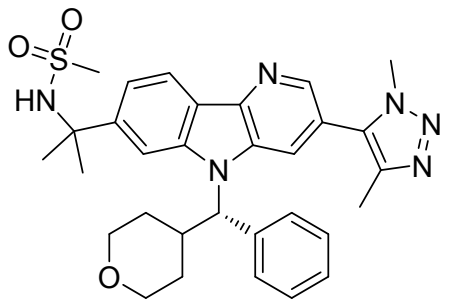
Etapa 2: 2-[8-Cloro-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol

Una solución de 8-cloro-3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (8.50 mg, 0.0160 mmol) en THF (0.5 mL) se enfrió en un baño de hielo seco / acetona y bromuro de metilmagnesio (1.0 M en THF, 0.160 mL, 0.160 mmol) se añadió lentamente durante aprox. 5 min. Una vez completa la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min y luego el baño de enfriamiento se retiró. Después de 30 min, la mezcla se reenfrió en un baño de hielo seco /acetona y se neutralizó con dos gotas de agua, luego se dejó llegar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre solución saturada acuosa de cloruro de amonio y diclorometano. La porción acuosa luego se extrajo con 2 porciones de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 8.00 mg de una película clara. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna:

XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (4.00 mg, 47%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.46 (br. s., 2H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 7H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H). LC/MS (530, $[M+H]^+$).

Ejemplo 411

N-{2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}metansulfonamida



Etapa 1: 5-[7-(2-Azidopropan-2-il)-5-[(S)-oxan-4-

il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

Una solución de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol (195 mg, 0.393 mmol) en DCM (5.0 mL) se enfrió en un baño de agua helada y trimetilsilil azide (0.131 mL, 0.984 mmol) se añadió. Después de 5 min, $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.249 mL, 1.97 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 20 min antes de retirar el baño de enfriamiento. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con agua y solución saturada acuosa de bicarbonato, se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (200 mg, 70%) en forma de un sólido amarillo. Esto era consistente con el producto deseado por 1HRMN pero contenía una impureza significativa (72% de pureza). Se usó sin purificación adicional. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.39-7.29 (m, 3H), 5.57 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 3H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.56 (td, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 10.7, 3.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H). LC/MS (521, $[M+H]^+$).

Etapa 2: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina

Un recipiente que contiene una solución de 5-[7-(2-azidopropan-2-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (200 mg, 0.384 mmol) en MeOH (5 mL) se purgó al vacío con nitrógeno. Pd/C (82.0 mg, 0.0770 mmol) se añadió y el recipiente se purgó al vacío con H_2 (g) varias veces y eventualmente se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno. Después de 2 h, la mezcla se purgó al vacío varias veces con nitrógeno, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite para dar 146 mg de un sólido blanco. Este material era ciertamente insoluble durante la filtración. El material crudo se purificó (12g SiO_2) eluyendo con 10% acetona/DCM (150 mL), 20% acetona/DCM (200 mL), 40% acetona/DCM (100 mL), 50% acetona/DCM (100 mL), 10% MeOH/DCM 100 mL. El producto deseado se eluyó en las fracciones de MeOH/DCM para dar el compuesto del título (56.0 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 5.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 4H), 3.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.49-3.37 (m,

1H), 2.34-2.26 (m, 3H), 2.00 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.46 (dd, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.93-0.80 (m, 1H). LC/MS (495, $[M+H]^+$).

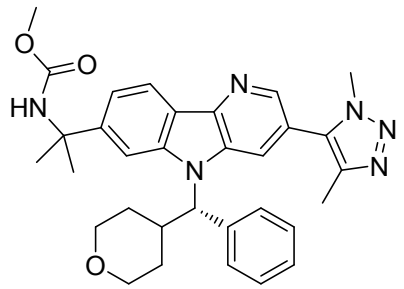
Etapa 3: N-{2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}metansulfonamida

A una suspensión de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina (17.5 mg, 0.0350 mmol) en DCM (1 mL) se añadió 2 gotas de trietilamina (7.40 µL, 0.0530 mmol). La suspensión turbia se volvió homogénea y se enfrió brevemente en un baño de agua helada y se añadió una gota de cloruro de metansulfonilo (3.03 µL, 0.0390 mmol). El vial se removió del baño. Después de 15 min, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar una película clara (20.4 mg). El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se

combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (9.70 mg, 48%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.76 (br. s., 3H), 1.71 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H). Dos inyecciones de LC/MS analítica se usaron para determinar la pureza final; LC/MS (573, $[M+H]^+$).

Ejemplo 412

N-{2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}carbamato de metilo



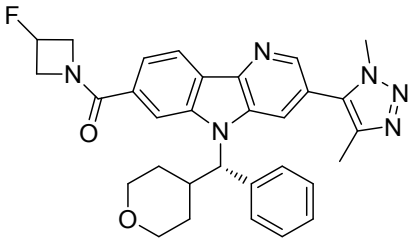
A una suspensión de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina (23.0 mg, 0.0460 mmol) en THF (1 mL) y DCM

(1 mL) se añadió base de Hünig (0.0160 mL, 0.0930 mmol). La mezcla se enfrió brevemente en un baño de agua helada y cloroformato de metilo (4.31 µl, 0.0560 mmol) se añadió. Después de 3 h, se añadió una gota adicional de cloroformato. Después de 30 min, la mezcla se concentró, se extrajo en metanol y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 40-80% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (21.5 mg, 83%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 7H), 1.54 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). LC/MS (553, $[M+H]^+$).

Ejemplo 413

5-[7-(3-Fluoroazetidin-1-carbonil)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-

1,2,3-triazol



Etapa 1: Ácido 3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxílico

Un vial de 20 mL a presión se cargó con 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0.404 mmol), THF (3363 µL) y agua (673 µL). La solución resultante se trató con hidróxido de potasio (67.9 mg, 1.21 mmol) y el vial se selló. Después de 3 h, la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó a esa temperatura durante la noche. Después de 19 h, las capas orgánicas se eliminaron bajo una corriente de nitrógeno y la capa acuosa se transfirió a un embudo de separación. La solución básica se extrajo con acetato de etilo (2X), que se descarté. La capa acuosa se acidificó a un pH de ~4 usando 1 mL de HCl 1 acuoso. Esta mezcla se ajustó luego a pH~ 5 usando una solución 2 M de de fosfato tripotásico acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión

reducida para dar el compuesto del título (192 mg, 99 %) en forma de un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41-7.29 (m, 4H), 5.66 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.38 (td, *J* = 12.0, 1.5 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H). LC/MS (481, $[M+H]^+$).

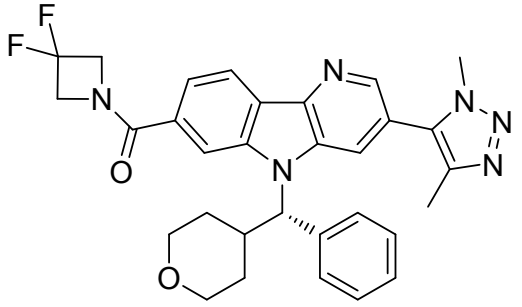
Etapa 2: 5-[7-(3-Fluoroazetidin-1-carbonil)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

Una mezcla de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxílico (10.8 mg, 0.0220 mmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (5.00 mg, 0.0450 mmol), base de Hünig (7.83 µL, 0.0450 mmol) y HATU (12.8 mg, 0.0340 mmol) en DMF (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1.5 h, la mezcla se filtró a través de a 0.45 µm de filtro de jeringa de PVDF y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio;

gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (7.10 mg, 56%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.56 (br. s., 1H), 5.45 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 3H), 4.17 (br. s., 1H), 4.01 (br. s., 3H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.56-3.34 (m, 3H), 3.31-3.19 (m, 1H), 2.30 (br. s., 3H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.31 (br. s., 1H), 0.95 (br. s., 1H). LC/MS (539, $[M+H]^+$).

Ejemplo 414

5-[7-(3,3-Difluoroazetidin-1-carbonil)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



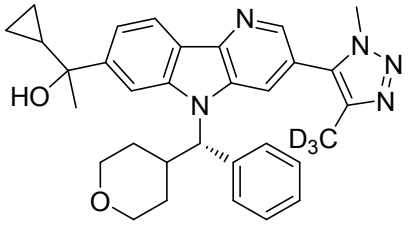
Una mezcla de 3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-

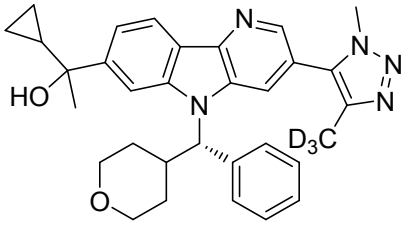
carboxílico (10.0 mg, 0.0210 mmol), clorhidrato de 3,3-Difluoroazetidina (5.38 mg, 0.0420 mmol), base de Hünig (7.25 µL, 0.0420 mmol) y HATU (11.8 mg, 0.0310 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se filtró a través de a 0.45 µm filtro de jeringa de PVDF y se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (6.40 mg, 53%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 1H), 5.97 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.01 (br. s., 1H), 3.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.40-3.32 (m, 4H), 3.25 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.30 (br. s., 3H), 1.73 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LC/MS (557, $[M+H]^+$).

Ejemplos 415 y 416

1-Ciclopropil-1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-

triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol





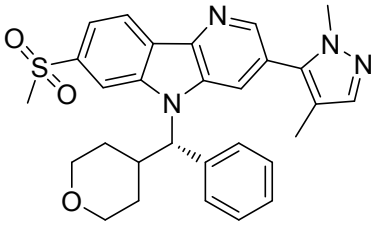
diastereómero A, Ejemplo 415 diastereómero B, Ejemplo 416

1-Ciclopropil-1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol se preparó as una mezcla de diastereómeros de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol. Separación de la mezcla diastereomérica generada en la última etapa se realizó usando SFC quiral preparativa para dar diastereómero A y diastereómero B: Chiralpak OJ-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 10% de MeOH en CO_2, 150 bar; temperatura: 35 °C; tasa de flujo: 70.0 mL/min durante 47 min. UV controlado a 270 nm. Inyección: 0.75 mL de ~6 mg/mL de solución en MeOH (~19 mg se purificó por inyección apilada). diastereómero A: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.28-7.18 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),

3.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.41 (br. s., 1H), 3.26 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.57 (br. s., 3H), 1.51 (br. s., 1H), 1.29 (br. s., 2H), 1.02 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.52 (br. s., 1H), 0.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H). Tiempo de retención de SFC: 33 min. diastereómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.01 (br. s., 3H), 3.89 (br. s., 1H), 3.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.39 (br. s., 1H), 3.26 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.56 (br. s., 3H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.03 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 0.51 (br. s., 1H), 0.41 (br. s., 2H), 0.25 (br. s., 1H). Tiempo de retención de SFC: 39 min.

Ejemplo 417

5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-pirazol



Etapa 1: 5-Bromo-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina

En una mezcla de aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.732

g, 1.00 mmol), fosfato de potasio (21.2 g, 100 mmol), ácido (4-(metilsulfonil)fenil)borónico (10.0 g, 50.0 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (14.1 g, 50.0 mmol) en THF (100 mL) se burbujeó N_2 (g) durante 10 min. La botella a presión se selló y se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 3 h. La mezcla se enfrió y se vertió en agua y EtOAc, luego se filtró a través de una capa de Celite. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio para obtener un sólido que se lavó con Et_2O bien para obtener 7.40 g. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 3.13 (s, 3H). LC/MS Método 1; RT = 1.8 min., M+H = 356.

Etapa 2: 3-Bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con 5-bromo-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina (2.00 g, 5.60 mmol), trifenilfosfina (3.67 g, 14.0 mmol) y 1,2-diclorobenceno (50 mL). El recipiente se colocó en un baño de aceite, el recipiente se tapó con un condensador y se calentó hasta 170 °C durante 1.5 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a alto vacío a 70 °C, luego bajo una corriente de nitrógeno durante 36 h para obtener un aceite negro. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se purificó en una columna de 220 g ISCO, eluyendo con 100% cloruro de

metileno al 40% de EtOAc/cloruro de metileno para 1800 mL, luego 40% de EtOAc/cloruro de metileno a 80% de EtOAc/cloruro de metileno para 1800 mL. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron para obtener 920 mg de un sólido marrón claro. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30-8.12 (m, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H). LC/MS Método 2; RT = 0.92 min. M+H = 325.

Etapa 3: (S)-3-Bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

3-Bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.920 g, 2.83 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0.816 g, 4.24 mmol) y trifenilfosfina (1.11 g, 4.24 mmol) se disolvieron en 100 mL de THF y se enfrió hasta 0 °C. A ello se añadió DIAD (0.825 ml, 4.24 mmol) en porciones a través de una aguja calibre 18. Después de 15 min, el baño de hielo se removió y la reacción se agitó durante 1 h más. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el material crudo se disolvió en cloruro de metileno y se purificó en una columna de 80 g ISCO, eluyendo con 0% de EtOAc/cloruro de metileno a 40% de EtOAc/cloruro de metileno para 800 mL. Las fracciones que contienen el producto se concentraron para obtener 1.52 g en forma de un sólido marrón claro. LC/MS Método 2 mostró un

pico mayor con masas consistentes con el compuesto del título en 32% de pureza; RT = 1.17 min. M+H = 499.

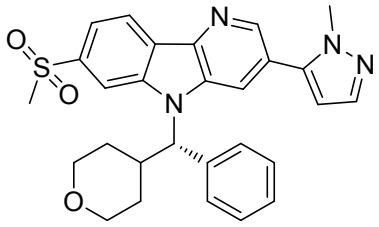
Etapa 4: 5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-pirazol

(S)-3-Bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (80.0 mg, 0.0800 mmol) y 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (35.6 mg, 0.160 mmol) se disolvieron en 2 mL de DMSO. A ello se añadió carbonato de sodio (25.5 mg, 0.240 mmol) y 0.1 mL de agua. Argón se burbujeó a través de esta mezcla durante 5 min antes de añadir aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (6.54 mg, 8.01 µmol) y luego se burbujeó en argón mientras se sonicaba durante 30 segundos. El vial se tapó y se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 min. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa (HPLC preparativa Método 1): Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 14.1 mg (33%) y su pureza estimada por análisis de LCMS era del 98%. Dos inyecciones de LC/MS analítica se usaron para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1 LC/MS Método 3; HPLC RT = 1.67 min. Condiciones de inyección 2: LC/MS Método 4; HPLC RT = 2.51 min. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H),

7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 1H), 6.03 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.37 (br. s., 1H), 3.27 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.45-1.28 (m, 1H).

Ejemplo 418

5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-metil-1H-pirazol

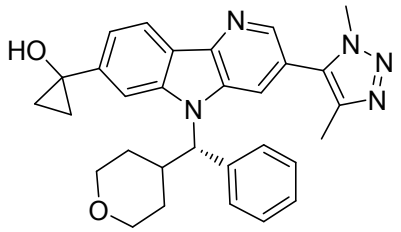


(S)-3-Bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (40.0 mg, 0.0400 mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (16.7 mg, 0.0800 mmol) se disolvieron en 2 mL de DMSO. A ello se añadió carbonato de sodio (12.7 mg, 0.120 mmol) y 0.1 mL de agua. Argón se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 5 min mientras se sonicaba. A ello se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (3.27 mg, 4.00 µmol) y se burbujeó en argón mientras se sonicaba durante 30 segundos. El vial y se calentó en el microondas a 150 °C durante 15 min. La reacción se filtró y se purificó por LC/MS preparativa (HPLC preparativa Método 2). Las fracciones que

contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 3.10 mg (16%) y su pureza estimada por análisis de LCMS era del 100%. Dos inyecciones de LC/MS analítica se usaron para determinar la pureza final. Condiciones de inyección 1: LC/MS Método 3; HPLC RT = 1.54 min. Condiciones de inyección 2: LC/MS Método 4; HPLC RT = 2.48 min. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.91 (br. s., 3H), 3.72 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.26 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H).

Ejemplo 419

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]ciclopropan-1-ol



Etapa 1: 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo

Un recipiente de base redonda de 24/40-500 mL se cargó con 2,5-dibromo-3-nitropiridina (8.07 g, 28.6 mmol),

ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (4.97 g, 27.6 mmol), THF (143 mL), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) (1.05 g, 1.43 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2 M, 11.6 mL, 23.1 mmol). El recipiente se selló con un septo de goma y la mezcla de reacción se desgasificó usando argón ultrapuro y se sonicó durante 5 min. El recipiente se transfirió a un baño de aceite precalentado a 65 °C y se mantuvo así durante 4 h. La mezcla se neutralizó con agua, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2X) y salmuera (2X). La capa acuosa combinada se reextrajo con acetato de etilo y la capa acuosa se descartó. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (80 g ISCO RedySep Rf, se cargaron en/con: DCM y se secaron, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con diclorometano en hexanos 0% [200 mL], 0-20% [300 mL], 20% [1000 mL], 20-50% [500 mL], 50% [300 mL]) para dar 1.39 g (59%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 3.96 (s, 3H). Masa encontrada 337 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Un recipiente de base redonda de 14/20-100 mL se cargó con 4-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)benzoato de metilo (6.68 g, 19.81 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (9.87 g, 24.8 mmol). La mezcla se suspendió en 1,2-diclorobenceno (20 mL) y el recipiente se selló y se ventiló con un balón llenó de nitrógeno. El recipiente se colocó en un baño de aceite precalentado hasta 160 °C y se mantuvo ahí durante 1 h. Después de enfriar, la solución se diluyó con éter, causando que un precipitado marrón se formara que se removió por filtración y se descartó. El sobrenadante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (80 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con diclorometano en hexanos 0% [200 mL], 0-100% [300 mL], 100% [1500 mL]) para dar 2.80 g (46%) en forma de un sólido beige. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 3.96 (s, 3H). Masa encontrada 305 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo

Un vial de 40 mL a presión se cargó con 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (3.90 g, 10.1 mmol) y se diluyó con DMF (23 mL). A esa solución se añadió 3-bromo-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (2.80

g, 9.18 mmol), yoduro de cobre (I) (0.262 g, 1.38 mmol), trietilamina (2.56 mL, 18.4 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0.636 g, 0.551 mmol). El vial se selló y la mezcla de reacción se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 3 min. Después de ello, el vial se colocó en el bloque de reacción precalentado hasta 100 °C. Después de 30 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y los contenidos del vial se filtraron a través del taco de Celite. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en DCM 0% [100 mL], 0-30% [150 mL], 30% [300 mL], 30-60% [500 mL], 60% [200 mL]) para dar 1.75 g (59 %) en forma de un sólido marrón claro. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.3, 0.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 1.4, 0.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). Masa encontrada 321 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

Un recipiente de base redonda de 24/40-50 mL se cargó con 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0.778

mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (299 mg, 1.56 mmol) y trifenilfosfina (408 mg, 1.56 mmol). La mezcla se suspendió en THF (7780 µL) y se enfrió hasta 0 °C. Di-terc-butil azodicarboxilato (358 mg, 1.56 mmol) se añadió en 1 porción. Después de 30 min a 0 °C, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y la reacción lentamente se volvió de color rojo profundo. Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con TFA (300 µL, 3.89 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó usando un fosfato de potasio 1.5 M. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, tamaño de la fracción: 21 mL 16x150 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [50 mL], 0-20% [200 mL], 20% [150 mL], 20-30% [150 mL], 30% [350 mL]). Fracciones recolectadas para dar 338 mg (88 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 5.63 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 4H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.12 (q, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H),

2.05 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.71-1.52 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H). Masa encontrada 495 $[M+H]^+$.

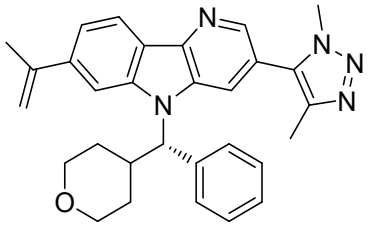
Etapa 5: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo

Un recipiente de base redonda de 14/20-15 mL se cargó con isopropóxido de titanio (IV) (29.6 µL, 0.101 mmol) y se diluyó con THF (1000 µL). A esa solución se añadió 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (100 mg, 0.202 mmol). El bromuro de metilmagnesio (1, 0M en THF, 1210 µL, 1.210 mmol) luego se añadió a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla de reacción se neutralizó con metanol y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 Acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 Acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones se recolectaron para dar 8.3 mg (8.17%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.80 (d, *J* =

11.4 Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 3H), 3.89 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.34-2.23 (m, 3H), 1.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.38-1.08 (m, 5H), 0.99 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). Masa encontrada 494 [M+H].

Ejemplo 420

1,4-dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 5-Bromo-2-(4-clorofenil)-3-nitropiridina

Un recipiente de base redonda de 3 bocas de 500 mL 24/40 se cargó con 2,5-dibromo-3-nitropiridina (12.1 g, 42.9 mmol) y ácido (4-clorofenil)borónico (7.48 g, 47.8 mmol). La mezcla se suspendió con THF (150 mL) y fosfato de potasio tribásico, (2M, 42.9 mL, 86.0 mmol). $PdCl_2$(dppf) (0.314 g, 0.429 mmol) se añadió y el recipiente se selló y se desgasificó usando sonicación y argón ultrapuro durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 65 °C. Después de 2 h, los contenidos del recipiente se transfirieron en un recipiente de base redondo de 1 L y se concentró a presión reducida. La suspensión negra resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Los

contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación y la capa orgánica se lavó con salmuera (3X). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (120 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secaron, tamaño de la fracción: 18 mL 16x150 mm y se eluyó con diclorometano en hexanos 0% [300 mL], 0-20% [450 mL], 20% [1503 mL], 20-50% [756 mL], 50% [450 mL]). Las fracciones se recolectaron en 10.8 g (80%). RMN-^{1}H consistente con la deseada. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 4H). Masa encontrada 314 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-Bromo-7-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol

Un recipiente de base redonda de 24/40-250 mL se cargó con 5-bromo-2-(4-clorofenil)-3-nitropiridina (8.83 g, 28.2 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (22.4 g, 36.6 mmol). La mezcla se suspendió en 1,2-diclorobenceno (60 mL). El recipiente se selló y se ventiló en un balón relleno con nitrógeno. El recipiente de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 160 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida para dar una suspensión negra. La suspensión se suspendió en DCM, que dio un precipitado gris que se recolectó por filtración para dar 1.5 g de producto. El sobrenadante se cargó en una columna y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (80 g

ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con diclorometano en hexanos 0% [200 mL], 0-100% [300 mL], 100% [1500 mL]). Las fracciones se recolectaron y se combinó con el producto previamente recolectado para dar 3.17 g (40%). RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (br. s., 1H), 8.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H). Masa encontrada 280 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 7-Cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol

A 40 mL-pressure vial se cargó con 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (5.10 g, 13.2 mmol) y se diluyó con DMF (16.5 mL). A esa solución se añadió 3-bromo-7-cloro-5H-pirido[3,2-b]indol (1.86 g, 6.61 mmol), yoduro de cobre (I) (0.189 g, 0.991 mmol), trietilamina (1.01 mL, 7.27 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0.229 g, 0.198 mmol), respectivamente. El vial se selló y se desgasificó usando sonicación y argón ultrapuro durante 2 min. El vial se colocó en el bloque de reacción precalentado hasta 100 °C. Después de 45 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación y luego se diluyeron con acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2X) y salmuera

(2X). La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo (2X) y la capa acuosa se descartó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2X), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM para dar un sólido amarillo, que se recolectó por filtración para dar 520 mg de producto deseado. El sobrenadante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 38 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [151 mL], 0-100% [501 mL], 100% [250 mL]). Las fracciones se recolectaron y se combinó con el producto previamente recolectado para dar 1.56 (79%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (br. s., 1H), 8.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). Masa encontrada 298 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (S)-7-Cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un recipiente de base redonda de 24/40-100 mL se cargó con 7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (250 mg, 0.840 mmol), trifenilfosfina (440 mg, 1.68 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (242 mg, 1.26 mmol). La mezcla se disolvió en THF (8397 µL) y

se enfrió hasta 0 °C. Di-terc-butil azodicarboxilato (387 mg, 1.68 mmol) se añadió en una porción. Después de 15 min, se retiró el baño de hielo. Después de 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [75 mL], 15% [102 mL], 20% [150 mL], 20-60% [402 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 286 mg (72%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 5.45 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 4H), 3.55 (td, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H). Masa encontrada 472 $[M+H]^+$.

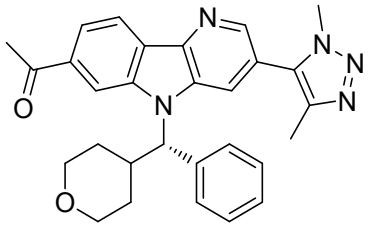
Etapa 5: 1,4-dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol

Un vial de microondas de 2-5 mL se cargó con dioxano (10.1 mL) y triciclohexilfosfina (20% en peso en tolueno, 0.784 mL, 0.503 mmol). A esa mezcla se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

(475 mg, 1.01 mmol), carbonato de cesio (656 mg, 2.01 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (230 mg, 0.252 mmol) y éster pinacólico de ácido isopropenilborónico (338 mg, 2.01 mmol). El vial se selló y la mezcla de reacción se desgasificó usando sonicación y argón ultrapuro durante 2 min. El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 130 °C. Después de 4 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [105 mL], 15% [201 mL], 20% [201 mL], 30% [201 mL], 30-100% [402 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 390 mg (81%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (td, *J* = 4.1, 1.3 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 5.28 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 5H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.10 (q, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.36-2.26 (m, 5H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H). Masa encontrada 477 $[M+H]^+$.

Ejemplo 421

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ona

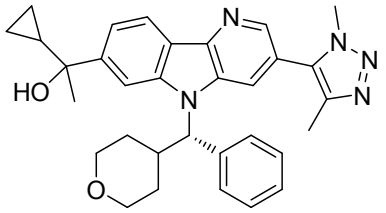


Un vial de 40 mL a presión se cargó con (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol (200 mg, 0.419 mmol) y se disolvió en 1,4-dioxano (4188 µL). A esa solución agitada se añadió agua (4188 µL) seguido por peryodato de sodio (269 mg, 1.26 mmol) y tetróxido de osmio 2.5% en peso en t-butanol (500 µL, 0.0400 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de 18.5 h, los contenidos del vial se transfirieron a un embudo de separación y la mezcla se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (2X) y la capa acuosa se descartó. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (24g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 12 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [75 mL], 0-100% [300 mL], 100% [150 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 112 mg (56%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H),

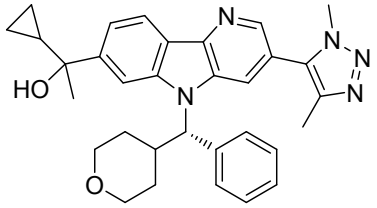
7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.47 (q, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.43-1.29 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). Masa encontrada 480 $[M+H]^+$.

Ejemplos 422 y 423

1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol



enantiómero A, Ejemplo 422



enantiómero B, Ejemplo 423

Etapa 1: 1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol

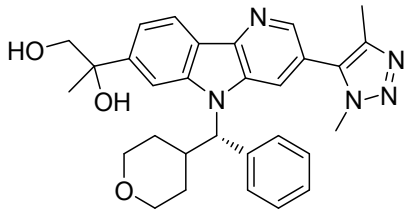
Un vial de microondas secado a llama 2.0-5.0 se cargó con 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ona (75.0 mg, 0.156 mmol) y se selló. El vial y se evacuó y se purgó con nitrógeno. THF (1 mL) se añadió y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Bromuro de ciclopropilmagnesio 1.0M en 1-metiltetrahidrofurano (0.938 mL, 0.938 mmol) se añadió gota a gota volviendo la solución de un color amarillo a marrón.

Después de 15 min, el vial se removió del baño de hielo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2.5 h, la reacción se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio acuoso y se diluyó con acetato de etilo. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía instantánea en gel de sílice (4g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [51 mL], 0-60% [501 mL], 60% [99 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar el producto deseado como una mezcla diastereomérica. La mezcla se separó por SFC quiral: columna de preparación OJ-H quiral, 30 x 250 mm, 5 mm, fase móvil: 10% de MeOH en CO_2, 150 bar, temp: 35 °C, tasa de flujo: 70 mL/min durante 46 min. UV controlado a 270 nm. Inyección: 0.75 mL de ~5 mg/mL en MeOH (20 mg se purificó por inyección apilada) para dar el enantiómero A (9.10 mg, 17%) y el enantiómero B (10.5 mg, 19%). Enantiómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, METANOL-d) δ 8.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.32-8.21 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (d,

J = 12.8 Hz, 1H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.49-1.20 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 0.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.50-0.38 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC 33.12 min. Masa encontrada 521 $[M+H]^+$. Enantiómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 4H), 3.82 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.59 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.71-1.54 (m, 4H), 1.50-1.33 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.96-0.82 (m, 1H), 0.61-0.51 (m, 2H), 0.50-0.38 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC 40.02 min. Masa encontrada 521 $[M+H]^+$.

Ejemplo 424

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-1,2-diol

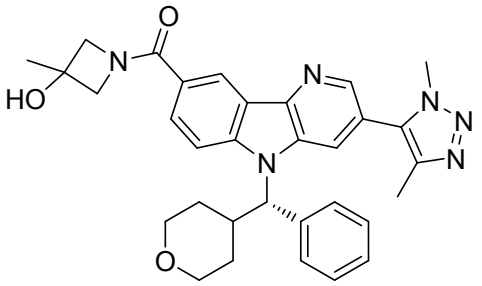


Un vial de centelleo de 20 mL se cargó con 1,4-dimetil-5-{5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1H-1,2,3-triazol (100 mg, 0.209 mmol), que se suspendió posteriormente en n-PrOH (2094 µL). A esa suspensión se añadió NMO 50% en H_2O (66.3

µL, 0.314 mmol) seguido por tetróxido de osmio 4% en H_2O (133 µL, 0.0210 mmol). Después de ~5 min, la mezcla de reacción se volvió homogénea. Después de 2.5 h, las sustancias volátiles se evaporaron usando una corriente de nitrógeno y el aceite amarillo resultante se diluyó con acetato de etilo y agua y se transfirió a un embudo de separación donde las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo (2X) y la capa acuosa se descartó. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (4g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 6 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [30 mL], 0-100% [201 mL], 100% [100 mL]). Fracciones recolectadas para dar 67.0 mg (63%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 4H), 5.60 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 5H), 3.56 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.35 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64 (dd, *J* = 13.4, 4.4 Hz, 1H), 1.49-1.36 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). Masa encontrada 512 [M+H].

Ejemplo 427

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carbonil]-3-metilazetidin-3-ol



Etapa 1: 2-Cloro-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina

Un recipiente de base redonda de 24/40-250 mL se cargó con 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (5.00 g, 13.0 mmol) y se diluyó con DMF (43.2 mL). A esa solución se añadió 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (5.37 g, 25.9 mmol), yoduro de cobre (I) (0.370 g, 1.94 mmol), trietilamina (3.61 mL, 25.9 mmol) y finalmente, $Pd(Ph_3P)_4$ (1.12 g, 0.971 mmol). El recipiente se selló y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 5 min. El recipiente se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Después de 15 h, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El líquido negro se concentró a presión reducida. La suspensión negra resultante se diluyó con DCM y salmuera y se transfirió a un embudo de separación. Una emulsión espesa hizo imposible separar las capas. La mezcla se refiltró a través de Celite. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con

salmuera (2X), se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (80 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 102 mL, tamaño de la fracción: 21 mL 16x150 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [201 mL], 0-20% [501 mL], 20-50% [1002 mL]). Las fracciones se recolectaron en 898 mg (31%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.32 (br. s., 2H), 3.97 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). Masa encontrada 223 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 4-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo

Un recipiente de base redonda de 24/40-100 mL se cargó con 2-cloro-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-amina (300 mg, 1.34 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (966 mg, 5.37 mmol) y acetato de cobre (II) (609 mg, 3.35 mmol). 6 g de polvo de tamiz molecular 4Å se añadió y el vial se selló y se evacuó y se inundó con argón, dos veces. A esa mezcla se añadió $CHCl_3$ (13.4 mL) seguido por piridina (432 µL, 5.37 mmol). El recipiente sellado se desgasificó usando oxígeno y sonicación durante 4 min y la reacción se agitó bajo una atmósfera de oxígeno. Después de 17 h, la mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de amonio (1000 µL, 25.1 mmol) y se diluyó con cloroformo. Celite y arena se añadió para ayudar a la filtración. La mezcla se filtró, se concentró a presión

reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [51 mL], 5% [51 mL], 10% [150 mL], 15% [150 mL], 15-30% [252 mL]). Fracciones recolectadas para dar 160 mg (33.3%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10-8.03 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 3H). Masa encontrada 357 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carboxilato de metilo

Un vial de microondas de 2.0-5.0 mL se cargó con 4-((2-cloro-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)piridin-3-il)amino)benzoato de metilo (276 mg, 0.771 mmol) y se disolvió en DMA (5 mL). A esa solución se añadió acetato de sodio trihidrato (0.181 mL, 1.93 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (54.1 mg, 0.0770 mmol). El vial se selló y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 2 min. La mezcla de reacción se colocó en el bloque de reacción precalentado hasta 110 °C. Después de 30 min, la reacción se enfrió y los contenidos del vial de microondas se transfirieron a un recipiente de base redonda de 100 mL y DMA se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. Los contenidos del recipiente se transfirieron

a un embudo de separación y se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2X), se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (12 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [51 mL], 5% [51 mL], 10% [150 mL], 15% [150 mL], 15-30% [252 mL], 30-60% [500 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 165 mg (67%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20-9.15 (m, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.32 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). Masa encontrada 306 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (R)-Fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil metansulfonato

Un recipiente de base redonda de 24/40-100 mL se cargó con (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (1.07 g, 5.57 mmol) y se disolvió en DCM (27.8 mL). A esa solución se añadió trietilamina (2.33 mL, 16.7 mmol) y la mezcla se enfrió con en un baño de hielo a 0 °C. Cloruro de mesilo (0.651 mL, 8.35 mmol) se añadió gota a gota. El baño de hielo se dejó expirar y después de 2 h la mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se agitó vigorosamente y se transfirió a un embudo de separación donde

las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y se secó con sulfato de magnesio. La mezcla se concentró a presión reducida varias veces usando éter dietílico para obtener 1.51 g (100%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.38 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 11.5, 4.4, 1.1 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 3.29 (td, *J* = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 1H).

Etapa 5: 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carboxilato de (S)-metilo

Un vial de presión de 2 dracmas se cargó con 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carboxilato de metilo (165 mg, 0.513 mmol) y se disolvió en DMF (5135 µL). A esa solución se añadió carbonato de cesio (1000 mg, 3.08 mmol) seguido por metansulfonato de (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo (833 mg, 3.08 mmol). El vial se selló y se colocó en un baño de aceite precalentado a 40 °C. Después de 65 h, la mezcla de reacción se neutralizó con agua y los contenidos del vial se transfirieron a un embudo de separación donde se diluyó con acetato de etilo y una solución de salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (2X). La capa acuosa combinada

se extrajo con acetato de etilo (2X) y la capa acuosa se descartó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [51 mL], 20% [150 mL], 25% [252 mL], 25-100% [150 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 147 mg (58%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 5.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93-3.84 (m, 4H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). Masa encontrada 496 $[M+H]^+$.

Etapa 6: ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carboxílico

Un recipiente de base redonda de 24/40-50 mL se cargó con 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carboxilato de (S)-metilo (148 mg, 0.299 mmol) y se disolvió en THF (2489 µL) y se diluyó con agua (498 µL). A

esa mezcla se añadió hidróxido de potasio (50.3 mg, 0.896 mmol). El vial se selló con un septo de goma y se colocó en un baño de aceite precalentado a 50 °C. Después de 17.5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se disolvió en 2 mL de agua y se acidificó a un pH de ~5 usando HCl acuoso 5 N. Cuando el pH se aproximó al rango ácido, un sólido blanco se precipitó. La mezcla se transfirieron en un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo (x4), se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 128 mg (89%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 5.59 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H). Masa encontrada 482 $[M+H]^+$.

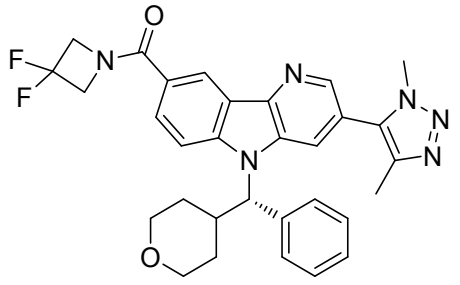
Etapa 7: 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carbonil]-3-metilazetidin-3-ol

Un vial de 1 dracma se cargó con ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carboxílico (20.0 mg, 0.0420 mmol) y se disolvió en DMF (500 µL). A esa solución se

añadió clorhidrato de 3-metilazetidin-3-ol (10.3 mg, 0.0830 mmol), base de Hünig (14.5 µL, 0.0830 mmol) y HATU (23.7 mg, 0.0620 mmol). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con 800 µL de metanol y se purificó por HPLC preparativa: columna: Waters XBridge C18 100 x 30 mm 5u, Solventes: A: 95% MeCN 5% agua B: 95% agua 5% de amortiguador de MeCN: 10 mm de acetato de amonio), tasa de flujo: 30 mL/min, 1 inyección. Las fracciones se recolectaron para dar 9.70 mg (42%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 5.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.54-4.17 (m, 4H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 4H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 4H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H). Masa encontrada 550 $[M+H]^+$.

Ejemplo 428

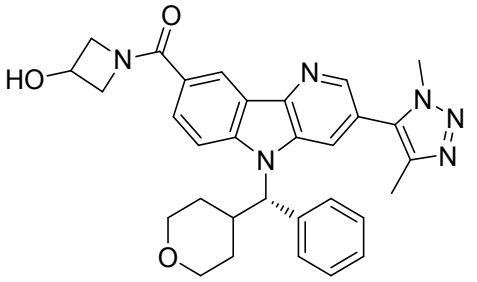
5-[8-(3,3-Difluoroazetidin-1-carbonil)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol



5-[8-(3,3-Difluoroazetidin-1-carbonil)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (14.6 mg, 63%) se preparó a partir de clorhidrato de 3,3-Difluoroazetidina de acuerdo con los procedimientos análogos a los descritos en la síntesis de 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carbonil]-3-metilazetidin-3-ol. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 5.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 6H), 3.27 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H). Masa encontrada 556 $[M+H]^+$.

Ejemplo 429

1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-cabonil]azetidin-3-ol

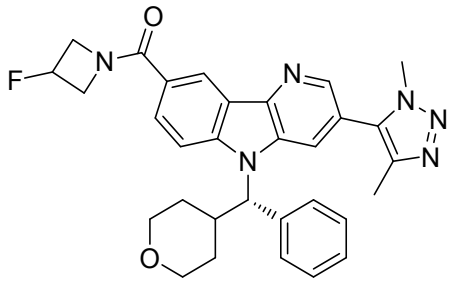


El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 3-hidroxiazetidina de acuerdo con los

procedimientos análogos a los descritos en la síntesis de 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-carbonil]-3-metilazetidin-3-ol para dar 20.7 mg (63%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.68-4.47 (m, 2H), 4.32 (br. s., 1H), 4.15 (br. s., 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.93-3.82 (m, 3H), 3.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). Masa encontrada 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 430

5-[8-(3-Fluoroazetidin-1-carbonil)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il]-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol

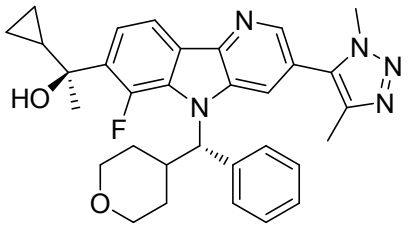


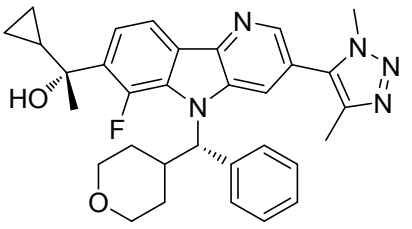
El compuesto del título se preparó a partir de 3-fluoroazetidina de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en la síntesis de 1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-8-

carbonil]-3-metilazetidin-3-ol para dar 17.2 mg (77%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 5.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.58-5.38 (m, 1H), 4.85-4.34 (m, 3H), 4.17 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.38-1.20 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). Masa encontrada 538 $[M+H]^+$.

Ejemplos 431 y 432

(1S)-1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol y (1R)-1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol





diastereómero A, Ejemplo 431 **diastereómero B, Ejemplo 432**

Etapa 1: 5-Bromo-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-nitropiridina

Un recipiente de base redonda de 3 bocas de 500 mL 24/40 se cargó con 2,5-dibromo-3-nitropiridina (12.1 g,

42.9 mmol) y ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico (7.48 g, 42.9 mmol). La mezcla se diluyó con THF (150 mL) y fosfato de potasio tribásico acuoso, 2.0 M (42.9 mL, 86 mmol). $PdCl_2$(dppf) (0.314 g, 0.429 mmol) se añadió y el recipiente se selló y se desgasificó usando sonicación y argón ultrapuro durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 65 °C. Después de 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y agua y se filtró a través de Celite. Los contenidos del vial se transfirieron a un embudo de separación y la capa orgánica se lavó con salmuera (3X), se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (120 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, tamaño de la fracción: 18 mL 16x150 mm y se eluyó con diclorometano en hexanos 0% [300 mL], 0-20% [450 mL], 20% [1503 mL], 20-50% [756 mL], 50% [450 mL]). Sólo fracciones que contienen el producto monoacoplado se recolectaron y se dejaron de lado. Las demás fracciones impuras se recolectaron, se concentraron a presión reducida y se repurificaron por cromatografía instantáneo: (80 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: recolectado por umbral, tamaño de la fracción: 18 mL 16x150 mm y se eluyó con diclorometano en hexanos 0% [200 mL], 0-20% [300 mL], 20% [1000 mL], 20-50% [500 mL], 50% [275 mL]). Las

fracciones se combinaron para dar 10.77 g (67%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H). Masa encontrada 331 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 3-Bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol y 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol.

Un recipiente a presión de boca ancha de 350 mL se cargó con 5-bromo-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-nitropiridina (10.7, 32.5 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (19.4 g, 48.7 mmol). La mezcla se suspendió en 1,2-diclorobenceno (65 mL). El recipiente se selló y se colocó en un baño de aceite precalentado a 160 °C. Después de 30 min, la mezcla se concentró a presión reducida. Los sólidos resultantes se diluyeron con DCM para dar un sólido marrón que se recolectó por filtración para dar 3.2 g de la mezcla regioisomérica. Lo sobrenadante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía instantáneo: (80 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y dried, tamaño de la fracción: 18 mL 16x150 mm y se eluyó con diclorometano en hexanos 0% [200 mL], 0-100% [500 mL], 100% [1500 mL]). Las fracciones se recolectaron y se combinó con el producto previamente recolectado. RMN mostró una relación 1.5:1 de 8F:6F. La mezcla se separó por SFC quiral: columna Chiralpak IB prep, 30 x 250 mm, 5 µm. Fase móvil: 10% de MeOH en CO_2, 150 bar. Temp: 35 °C. tasa de flujo: 70 mL/min durante 10 min. UV controlado a 316 nm.

Inyección: 1.25 mL de ~20 mg/mL en 1:1:1 DMSO:MeOH:$CHCl_3$ (4.9 g se purificó por inyección apilada). Regioisómero 1: 3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (1.69 g, 5.64 mmol, 17 %) se aisló en forma de un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.5, 6.3 Hz, 1H). Tiempo de retención de SFC: 15.4 min. Masa encontrada 300 $[M+H]^+$. Regioisómero 2: 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (2.51 g, 8.38 mmol, 25.8 %) se aisló en forma de un sólido blanco. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H). Tiempo de retención de SFC: 19.67 min. Masa encontrada 300 $[M+H]^+$.

Etapa 3: (S)-3-Bromo-7-cloro-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un recipiente de base redonda de 24/40-250 mL se cargó con trifenilfosfina (2.63 g, 10.0 mmol) y THF (30 mL) y se colocó en un baño de hielo. Una solución de di-terc-butil azodicarboxilato (2.31 g, 10.0 mmol) disuelta en THF (5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó. Después de 30 min, el (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (1.93 g, 10.0 mmol) se añadió en una porción y la mezcla se dejó agitar durante 30 min. 3-Bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (1.50 g, 5.01 mmol) se añadió en pequeñas porciones en el curso de 20 min a 0 °C. Después de 15 min, el

baño de hielo se retiró. Después de 1 h, TFA (3.86 mL, 50.1 mmol) se añadió y la mezcla se dejó agitar durante 30 min y se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación donde la capa orgánica se neutralizó con una solución acuosa 1.5 M de fosfato de potasio. Las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2X), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (80 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secaron, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 21 mL 16x150 mm y se eluyó con diclorometano en hexanos 0% [150 mL], 0-100% [500 mL], 100% [1000 mL], 2% de acetato de etilo en DCM [500 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 1.97 g (83%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 4H), 5.92 (br. s., 1H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.06 (br. s., 1H), 1.98 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.64-1.37 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H). Masa encontrada 473 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (S)-7-Cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un vial de microondas de 2.0-5.0 mL se cargó con

1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (164 mg, 0.423 mmol) y DMF (3251 µL). A ello se añadió (S)-3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (154 mg, 0.325 mmol), trietilamina (49.8 µL, 0.358 mmol) y yoduro de cobre (I) (9.29 mg, 0.0490 mmol). $Pd(Ph_3P)_4$ (28.2 mg, 0.0240 mmol) se añadió por último y el vial se selló y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 1 min. El vial se colocó en el bloque de reacción precalentado hasta 100 °C. Después de 20 min, la reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite para remover la emulsión negra. La solución filtrada se transfirieron en un embudo de separación y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua (2X) y salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo y la capa acuosa se descartó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 18 mL 16x150 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [102 mL], 0-20% [150 mL], 20% [300 mL], 20-60% [507 mL], 60% [200 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 1.10 g (89%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H),

7.44-7.30 (m, 4H), 6.06 (br. s., 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.70-1.46 (m, 5H), 1.01 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H). Masa encontrada 493 $[M+H]^+$.

Etapa 5: (S)-1-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)etanona

Un vial de microondas de 10-20 mL se cargó con tributil(1-etoxivinil)estaño (1.84 mL, 5.79 mmol) y se disolvió en dioxano (19.3 mL). A ello se añadió (S)-7-cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (1.89 g, 3.86 mmol), carbonato de cesio (2.51 g, 7.71 mmol), Pd2(dba)3 (0.265 g, 0.289 mmol) y triciclohexilfosfina (20% en peso en tolueno, 0.901 mL, 0.579 mmol). El vial se selló y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 1 min. El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 130 °C. Después de 15 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y HCl (3.0 N, 12.9 mL, 38.6 mmol) se añadió. Después de 30 min, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se neutralizó con una solución 1.5 M de fosfato de potasio acuoso y se diluyó con acetato de etilo. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación donde las capas se separaron. Las capas

orgánicas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego agua y luego salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (24g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [75 mL], 5% [51 mL], 10% [150 mL], 10-35% [300 mL], 40% [300 mL]. Las fracciones se recolectaron para dar 1.34 g (70%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.24-6.10 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.8, 1.5 Hz, 1H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.00 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H). Masa encontrada 526 $[M+H]^+$.

Etapa 6: (1S)-1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol y (1R)-1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol

Un vial de microondas de 10-20 mL se cargó con (S)-

1-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)etanona (221 mg, 0.444 mmol) y se selló. El vial y se evacuó y se purgó con nitrógeno. THF (2961 µL) se añadió y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. El bromuro de ciclopropilmagnesio (1.0 M en 1-metiltetrahidrofurano, 2670 µL, 2.66 mmol) se añadió gota a gota. Después de 15 min, el vial se removió del baño de hielo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2.5 h, la reacción se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (12 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [75 mL], 0-10% [201 mL], 15% [201 mL], 15-60% [300 mL], 60% [150 mL]). Las fracciones que contiene ambos diastereómeros se recolectaron para dar 189 mg. Los diastereómeros se purificaron luego por HPLC preparativa: columna: Waters XBridge C18 100 x 30 mm 5u, Solventes: A: 95:5 agua/Acetonitrilo; B: 95:5 Acetonitrilo/agua; amortiguador: 10 mm de acetato de amonio, % de B gradiente (tiempo): 33%

(40 min), tasa de flujo: 30 mL/min, UV controlado: 254 nm. Los diastereómeros se separaron usando SFC quiral para dar los diastereómeros A y B: columna Chiralcel OJ-H prep, 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: 10% de MeOH en CO_2, 150 bar; temp: 35°C tasa de flujo: 70 mL/min durante 35 min. UV controlado a 220 nm. Inyección: 0.25 mL de ~50 mg/mL en MeOH. diastereómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 6.7 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 3H), 7.41-7.28 (m, 3H), 6.16 (br. s., 1H), 4.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71-1.46 (m, 3H), 1.01 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 0.70-0.57 (m, 2H), 0.53 (dd, *J* = 8.2, 5.6 Hz, 2H). Tiempo de retención de SFC: 25 min. Tiempo de retención de HPLC: 25 min. Masa encontrada 539 $[M+H]^+$. diastereómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (td, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.27-2.14 (m, 4H), 2.08 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 3H), 1.03 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 0.70-0.58 (m, 2H), 0.57-0.45 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC 30 min. Tiempo de retención de

HPLC: 28 min. Masa encontrada 539 $[M+H]^+$.

Síntesis Alterna de 3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol

Etapa 1: 5-Bromo-N-(3-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-amina

Un vial de microondas de 20 mL se cargó con 3-cloro-2-fluoroanilina (473 µL, 4.22 mmol) y se diluyó con 1,4-dioxano (16.9 mL). A esa solución se añadió 3,5-dibromopiridina (1000 mg, 4.22 mmol), terc-butóxido de sodio (568 mg, 5.91 mmol), xantphos (48.9 mg, 0.0840 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (38.7 mg, 0.0420 mmol). El vial se selló y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 1 min. El vial se colocó en el bloque de reacción precalentado hasta 80 °C. Después de 1 h, los contenidos del vial se transfirieron a un recipiente y las sustancias volátiles se concentraron a presión reducida. Los sólidos marrones resultantes se disolvieron con acetato de etilo y agua. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación donde las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice. Después de disolver la muestra con DCM, persistió un sólido blanco, que se recolectó por filtración y se lavó con hexanos para dar 541 mg de producto deseado. El sobrenadante se concentró a

presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetato de etilo en diclorometano 0% [75 mL], 0-5% [201 mL], 5% [300 mL]). Las fracciones se recolectaron y se combinó con los sólidos previamente recolectados para dar 921 mg (72%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 5.86 (br. s., 1H). Masa encontrada 302 $[M+H]^+$.

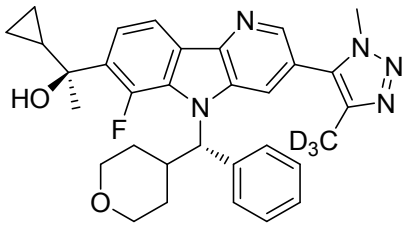
Etapa 2: 3-Bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol

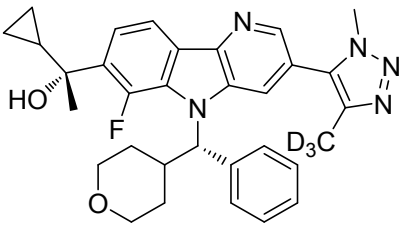
Un vial de microondas de 10-20 mL se cargó con 5-bromo-N-(3-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-amina (541 mg, 1.79 mmol) y se disolvió en TFA (8971 µL). A esa solución se añadió acetato de paladio (II) (604 mg, 2.69 mmol). El vial se selló y se colocó en un baño de aceite precalentado a 85 °C. Después de 30 min, se añadieron 200 mg adicionales (0.50 equiv.) de acetato de paladio y la reacción se agitó 1 h más. Después de 1 h, los contenidos del microondas vial se transfirieron a un recipiente de base redonda y el TFA se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón. Los sólidos se disolvieron con acetato de etilo y 35 mL de amoníaco acuoso (27-35%) se añadieron y se agitó durante 15 min. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un

embudo de separación y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (3X) y se dejó de lado. La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo (2X) y la capa acuosa se descartó. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 21 mL 16x150 mm y se eluyó con acetato de etilo en diclorometano 0% [150 mL], 0-5% [150 mL], 5% [400 mL]). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título (194 mg, 36%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.5, 6.3 Hz, 1H). Masa encontrada 299 $[M+H]^+$.

Ejemplo 433 y Ejemplo 434

(1S)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol y (1R)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol





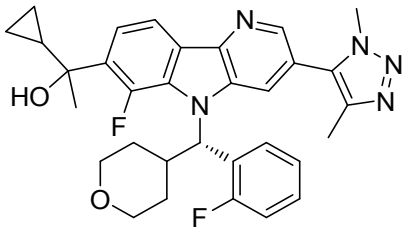
diastereómero A, Ejemplo 433 **diastereómero B, Ejemplo 434**

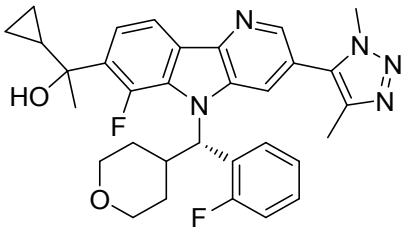
Mezcla diastereomérica de 1-ciclopropil-1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplos 431 y 432 sustituyendo 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol con 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol en la Etapa 4. La separación de la mezcla diastereomérica generada en la última etapa se llevó a cabo usando SFC prep quiral para dar diastereómero A y B: columna ChiralCel OJ-H prep, 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: 10% de MeOH en CO_2, 150 bar; temp: 35 °C tasa de flujo: 70 mL/min durante 35 min. UV controlado a 220 nm. Inyección: 0.25 mL de ~50 mg/mL en MeOH (34 8mg se purificó por inyección apilada). diastereómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 4.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 1.80 (s,

3H), 1.27 (s, 5H), 1.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 0.69-0.58 (m, 2H), 0.57-0.48 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC: 25 min. Masa encontrada 543 $[M+H]^+$. diastereómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (br. s., 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.06 (m, 7H), 6.00 (br. s., 1H), 4.20-3.82 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.29 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.88-1.46 (m, 6H), 1.35 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 0.65-0.18 (m, 4H). Tiempo de retención de SFC 30 min. Masa encontrada 543 $[M+H]^+$.

Ejemplos 435 y 436

1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol





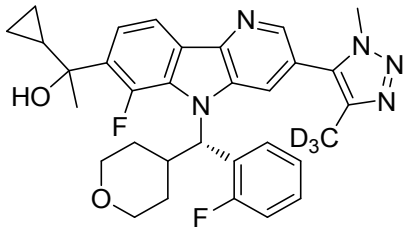
diastereómero A, Ejemplo 435 diastereómero B, Ejemplo 436

Mezcla diastereomérica de 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 431 y 432 sustituyendo (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (R)-(2-

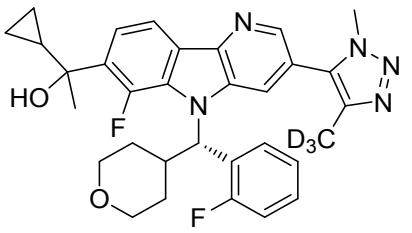
fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en la Etapa 3. Los diastereómeros generados en la última etapa se separaron por HPLC preparativa: columna: Waters XBridge C18 100 x 30 mm 5u, Solventes: A:95:5 agua/Acetonitrilo; B:95:5 Acetonitrilo/agua; amortiguador: 10 mm de acetato de amonio, % de B de gradiente (tiempo): 32% (50 min), tasa de flujo: 30 mL/min; 5 inyecciones. diastereómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77-7.60 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.37 (br. s., 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.96-3.81 (m, 4H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29 (br. s., 3H), 1.97 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.59 (s, 1H), 0.97-0.81 (m, 2H), 0.70-0.56 (m, 2H), 0.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H). Masa encontrada 557 $[M+H]^+$. Tiempo de retención de HPLC: 39 min. diastereómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77-7.60 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.38 (br. s., 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.96-3.81 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 2H), 3.20-2.97 (m, 1H), 2.29 (br. s., 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.59 (br. s., 2H), 1.10 (br. s., 1H), 0.95-0.80 (m, 1H), 0.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H). Masa encontrada 557 $[M+H]^+$. Tiempo de retención de HPLC: 44 min.

Ejemplo 437 y Ejemplo 438

1-Ciclopropil-1-{6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol



diastereómero A, Ejemplo 437



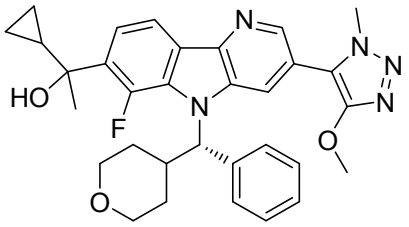
diastereómero B, Ejemplo 438

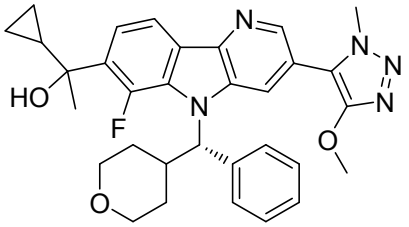
Mezcla diastereomérica de 1-ciclopropil-1-{6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 431 y 432 sustituyendo (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol para (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en la Etapa 3 y 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol con 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol en la Etapa 4. Los diastereómeros generados en la última etapa se separaron por HPLC preparativa: columna: Waters XBridge C18 100 x 30 mm 5u, Solventes: A:95:5 agua/Acetonitrilo; B:95:5 Acetonitrilo/agua; amortiguador: 10 mm de acetato de amonio, % de B gradiente (tiempo): 32% (50 min), tasa de flujo: 30 mL/min; 5 inyecciones. diastereómero A: RMN-^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (br. s., 1H), 8.30-8.06 (m, 2H), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.59 (br. s., 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.10

(br. s., 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.10 (br. s., 1H), 3.89 (br. s., 4H), 3.78 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.27 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.17 (br. s., 3H), 1.81 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.73 (br. s., 3H), 1.54 (br. s., 1H), 1.39 (br. s., 2H), 1.06 (br. s., 1H). Tiempo de retención de HPLC: 33 min. diastereómero B: RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (br. s., 1H), 8.30-8.08 (m, 2H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.61 (br. s., 1H), 7.33 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 2H), 7.09 (br. s., 1H), 6.30 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.96-3.83 (m, 4H), 3.78 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.17 (br. s., 3H), 1.82 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.72 (br. s., 3H), 1.57-1.29 (m, 3H), 1.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H). Tiempo de retención de HPLC: 36 min. Masa encontrada 557 $[M+H]^+$.

Ejemplos 439 y 440

1-Ciclopropil-1-[6-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol





diastereómero A, Ejemplo 439 **diastereómero B, Ejemplo 440**

Etapa 1: (S)-7-Cloro-6-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-

il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un vial de microondas de 2.0-5.0 mL se cargó con 4-metoxi-1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol (156 mg, 0.844 mmol) y se diluyó con NMP (2111 µL). (S)-3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (200 mg, 0.422 mmol) se añadió seguido por dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (29.6 mg, 0.042 mmol) y acetato de tetrametilamonio (112 mg, 0.844 mmol). El vial se selló y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 1 min. El vial se colocó en el bloque de reacción precalentado hasta 95 °C. Después de 2 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Los contenidos del vial se transfirieron a un embudo de separación donde las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua (2X) y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 18 mL 16x150 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [75 mL], 0-20% [150 mL], 20% [300 mL], 20-60% [300 mL], 60% [200 mL]). Fracciones recolectadas para dar 218 mg (100%) en forma de un sólido amorfo amarillo. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H),

6.01 (br. s., 1H), 4.15 (s, 3H), 4.06 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 3.54 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.44-3.31 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.67-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H). Masa encontrada 505 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (S)-1-(6-Fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)etanona

De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en la síntesis de 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol, (S)-7-cloro-6-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (218 mg, 0.431 mmol) se convirtió en (S)-1-(6-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)etanona (152 mg, 0.296 mmol, 69 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 6.13 (br. s., 1H), 4.14 (s, 3H), 4.07 (dd, *J* = 11.9, 2.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.43-3.31 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.69-1.45 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). Masa encontrada 513 $[M+H]^+$.

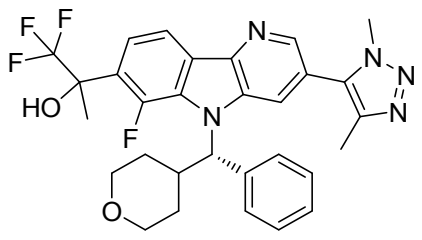
Etapa 3: 1-Ciclopropil-1-[6-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol

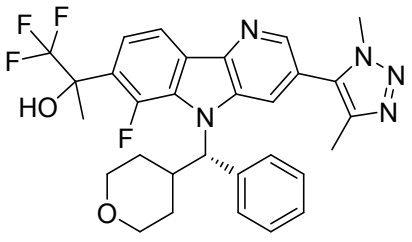
De acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en la síntesis de 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol, 1-ciclopropil-1-[6-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol (75 mg, 0.146 mmol) se convirtió en 1-ciclopropil-1-(6-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-((S)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)etanol. Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa: 58 mg disueltos en 3 mL de metanol (19 mg/mL), columna: Waters XBridge C18 100 x 30 mm 5u, Solventes: A:95:5 agua/acetonitrilo; B:95:5 acetonitrilo/agua; amortiguador: 10 mm de acetato de amonio, % de B gradiente (tiempo): 35% (40 min), tasa de flujo: 30 mL/min. diastereómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41-7.29 (m, 3H), 6.12 (br. s., 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (dd, *J* = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.71-1.42 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H),

0.92-0.78 (m, 1H), 0.69-0.58 (m, 2H), 0.57-0.45 (m, 2H). Tiempo de retención de HPLC: 33 min. Masa encontrada 555 $[M+H]^+$. diastereómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 6.11 (br. s., 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.41-3.28 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.70-1.43 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.93-0.79 (m, 1H), 0.69-0.57 (m, 2H), 0.56-0.47 (m, 2H). Tiempo de retención de HPLC: 37 min. Masa encontrada $[M+H]^+$.

Ejemplo 441 y Ejemplo 442

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]-1.1.1-trifluoropropan-2-ol





diastereómero A, Ejemplo 441 diastereómero B, Ejemplo 442

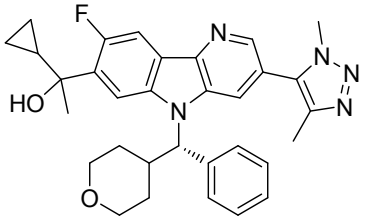
(S)-1-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)etanona (100 mg, 0.201 mmol) se disolvió en THF (4020 µL). A esa solución se añadió

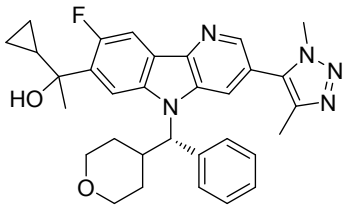
(trifluorometil)trimetilsilano (297 µL, 2.01 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. TBAF (1.0 M en THF, 52.5 mg, 0.201 mmol) se añadió gota a gota. Después de 2.5 h, se añadieron 2 mL de HCl 3 ac. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con una solución 1.5 M ac. de fosfato de potasio. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación donde las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2X) y salmuera (2X), se secó con sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [75 mL], 0-10% [201 mL], 15% [201 mL], 15-60% [300 mL], 60% [150 mL]). Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa: La mezcla cruda se disolvió en 2.5 mL de metanol. Columna: Waters XBridge C18 100 x 30 mm 5u, Solventes: A:95:5agua/Acetonitrilo; B:95:5 Acetonitrilo/agua; amortiguador: 10 mm de acetato de amonio, % de B gradiente (tiempo): 38% (22 min), tasa de flujo: 30 mL/min, ~16 mg/mL per inyección. diastereómero A (17.5 mg, 0.0300 mmol, 15 %): RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41-7.29 (m, 3H), 6.14 (br. s., 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz,

1H), 3.89 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13-2.02 (m, 4H), 1.70-1.44 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). Tiempo de retención de HPLC: 16 min. Masa encontrada 567 $[M+H]^+$. diastereómero B (19.5 mg, 0.0340 mmol, 17 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 6.14 (br. s., 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.35 (td, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.71-1.42 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H). Tiempo de retención de HPLC: 19 min. Masa encontrada 567 $[M+H]^+$.

Ejemplos 443 y 444

1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol





diastereómero A, Ejemplo 443 diastereómero B, Ejemplo 444

Etapa 1: (S)-1-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-

pirido[3,2-b]indol-7-il)etanona

1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la síntesis de Ejemplo 431 y 432 usando 3-bromo-7-cloro-8-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol en vez de 3-bromo-7-cloro-6-fluoro-5H-pirido[3,2-b]indol. Los regioisómeros se separaron en la Etapa 5 por cromatografía quiral: columna: Chiralpak OD 21x250 mm 10µ, Solventes: A: 0.1% de dietilamina/heptano; B: Etanol, % de B gradiente (tiempo): 15% isocrático (50 min), tasa de flujo: 15 mL/min; ~20 mg por inyección. Pico 1 se aisló como (S)-1-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)etanona. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 5.56 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.41 (qd, *J* = 12.4, 4.6 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). Masa encontrada 497 $[M+H]^+$.

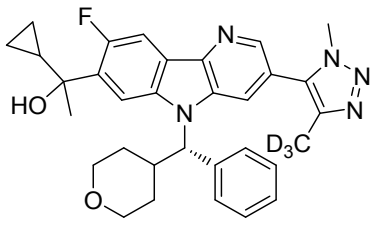
Etapa 2: 1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol

1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la síntesis de 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol. Los diastereómeros generados en la última etapa se separaron por SFC quiral: columna Chiralpak OJ-H prep, 30 x 250 mm, 5 µm. Fase móvil: 20% de MeOH en CO_2, 130 bar. Temp: 35 °C. tasa de flujo: 70 mL/min durante 12 min. UV controlado a 270 nm. Inyección: 0.4 mL de ~10 mg/mL en MeOH (41 mg se purificó por inyección apilada). diastereómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 5.54 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.62-3.48 (m, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.16-2.99 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.69-1.51 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.93-0.80 (m, 1H), 0.67-0.54 (m, 2H), 0.50-0.42 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC: 7.35 min. Masa encontrada 539 $[M+H]^+$. diastereómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 5.54 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 4H),

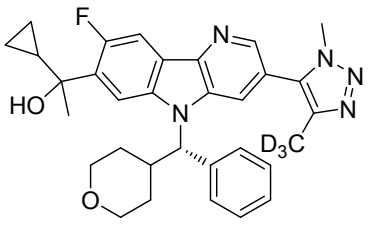
3.59-3.50 (m, 1H), 3.35 (td, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 3.08 (q, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.68-1.52 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 0.93-0.81 (m, 1H), 0.69-0.57 (m, 2H), 0.51-0.40 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC: 9.31 min. Masa encontrada 539 $[M+H]^+$.

Ejemplos 445 y 446

1-Ciclopropil-1-{8-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol



diastereómero A, Ejemplo 445



diastereómero B, Ejemplo 446

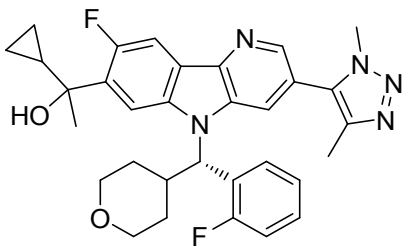
1-Ciclopropil-1-{8-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol. En la etapa 3, 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol se reemplazó con 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol. Los diastereómeros generados en la última etapa se separaron por

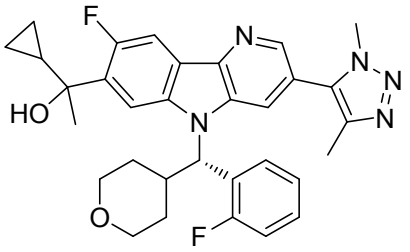
SFC quiral: columna Chiralcel OJ-H prep, 30 x 250 mm, 5 µm. Fase móvil: 20% de MeOH en CO_2, 130 bar. Temp: 35 °C. tasa de flujo: 70 mL/min. para 12 min. UV controlado a 270 nm. Inyección: 0.4 mL de ~10 mg/mL en MeOH (41 mg se purificó por inyección apilada). diastereómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 5.55 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 4H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.08 (q, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 0.93-0.80 (m, 1H), 0.68-0.55 (m, 2H), 0.51-0.40 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC: 7.05. Masa encontrada 542 $[M+H]^+$. diastereómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 5.55 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 4H), 3.54 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.35 (td, *J* = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.69-0.57 (m, 2H), 0.51-0.41 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC: 8.91 min. Masa encontrada 542 $[M+H]^+$.

Ejemplos 447 y 448

1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-

(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol





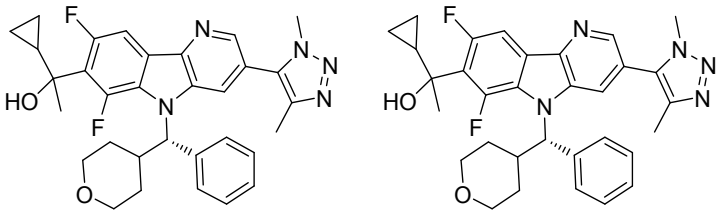
diastereómero A, Ejemplo 447 **diastereómero B, Ejemplo 448**

1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-8-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol. (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol se reemplazó por (R)-(2-fluorofenil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. Los diastereómeros generados en la última etapa se separaron por columna Chiralcel OJ-H prep, 30 x 250 mm, 5 µm, fase móvil: 20% de MeOH en CO_2, 130 bar. Temp: 35 °C. tasa de flujo: 70 mL/min durante 10 min. UV controlado a 270 nm. Inyección: 0.3 mL de ~6 mg/mL en 1:1 MeOH:$CHCl_3$ (35 mg se purificó por inyección apilada). diastereómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.08-7.01

(m, 1H), 5.72 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.64-1.49 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 0.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 0.67-0.54 (m, 2H), 0.49-0.37 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC: 6.43 min. Masa encontrada 557 $[M+H]^+$. diastereómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 5.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.52 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.33 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.66-1.50 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 0.95-0.78 (m, 1H), 0.69-0.55 (m, 2H), 0.52-0.39 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC: 7.59 min. Masa encontrada 557 $[M+H]^+$.

Ejemplos 449 y 450

1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-Difluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol



diastereómero A, Ejemplo 449 diastereómero B, Ejemplo 450

Etapa 1: 2-(4-Cloro-3,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Un recipiente de base redonda seco de 24/40-250 mL se cargó con 5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno (5.00 g, 22.0 mmol) y se diluyó con DMSO (44.0 mL). Bis(pinacol)diborano (6.42 g, 25.3 mmol) se añadió seguido por acetato de potasio (4.32 g, 44.0 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0.161 g, 0.220 mmol). El recipiente se selló y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 5 min. La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 80 °C y se ventiló en un balón parcialmente relleno con nitrógeno. Después de 10 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y se transfirió a un embudo de separación donde la capa orgánica se lavó con varios volúmenes de agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía instantáneo: (40 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetato de etilo en

hexanos 0% [201 mL], 0-5% [150 mL], 5-10% [252 mL]). Fracciones recolectadas para dar 3.53 g (59 %). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.35 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

Etapa 2: 5-Bromo-2-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-3-nitropiridina

Un recipiente de base redonda de 24/40-100 mL se cargó con 2,5-dibromo-3-nitropiridina (2.00 g, 7.09 mmol) y 2-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.95 g, 7.09 mmol). La mezcla se diluyó con THF (30 mL) y $PdCl_2$(dppf) (0.0520 g, 0.0710 mmol) se añadió seguido por fosfato de potasio tribásico acuoso, (2.0 M, 7.09 mL, 14.2 mmol). El vial se selló y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 2 min. El vial se colocó en un baño de aceite precalentado a 65 °C. Después de 35 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y una solución de salmuera y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Los contenidos del recipiente se transfirieron a un embudo de separación y la capa orgánica se lavó con salmuera (3X) y luego se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con

diclorometano en hexanos 0% [102 mL], 0-20% [150 mL], 20% [501 mL], 20-50% [252 mL], 50% [150 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 1.59 g (64%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H). Masa encontrada 350 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-Bromo-7-cloro-6,8-difluoro-5H-pirido[3,2-b]indol

Un vial de 40 mL a presión se cargó con 5-bromo-2-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-3-nitropiridina (1.59 g, 4.55 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)etano (2.72 g, 6.82 mmol). La mezcla se suspendió en 1,2-diclorobenceno (15 mL) y el vial se selló y se colocó en el bloque de reacción precalentado hasta 160 °C. Después de 15 min, los contenidos del vial se transfirieron a un recipiente de base redonda de 250 mL y se concentró a presión reducida. El aceite marrón se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetato de etilo en diclorometano 0% [1500 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 722 mg (50 %). RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). Masa encontrada 317 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (S)-3-Bromo-7-cloro-6,8-difluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un recipiente de base redonda de 24/40-100 mL se

cargó con 3-bromo-7-cloro-6,8-difluoro-5H-pirido[3,2-b]indol (349 mg, 1.10 mmol), trifenilfosfina (432 mg, 1.65 mmol) y (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (317 mg, 1.65 mmol). La mezcla se disolvió en THF (22 mL) y se enfrió hasta 0 °C. DIAD (342 µL, 1.65 mmol) luego se añadió gota a gota. El baño de hielo se dejó expirar. Después de 5 h, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con diclorometano en hexanos 0% [75 mL], 0-100% [150 mL], 100% [1002 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 445 mg (82%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 5.82 (br. s., 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.9, 2.4 Hz, 1H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.02 (br. s., 1H), 1.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). Masa encontrada 491 $[M+H]^+$.

Etapa 5: (S)-7-Cloro-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un vial de microondas de 2-5 mL se cargó con (S)-3-bromo-7-cloro-6,8-difluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-

il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (150 mg, 0.305 mmol) y se disolvió en DMF (3050 µL). A esa solución se añadió yoduro de cobre (I) (11.6 mg, 0.0610 mmol), trietilamina (85.0 µL, 0.610 mmol) y 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol (141 mg, 0.366 mmol). $Pd(Ph_3P)_4$ (35.2 mg, 0.0310 mmol) se añadió por último y el vial se selló y se desgasificó usando argón ultrapuro y sonicación durante 2 min. El vial se colocó en el bloque de reacción precalentado hasta 100 °C. Después de 30 min, la reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite para remover la emulsión negra. La solución filtrada se transfirieron en un embudo de separación y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con agua (2X) y salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo y la capa acuosa se descartó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (40 g ISCO RedySep Rf, cargado en / con: DCM y se secó, desecho inicial: 0 mL, tamaño de la fracción: 9 mL 13 x 100 mm y se eluyó con acetona en diclorometano 0% [99 mL], 0-10% [201 mL], 10% [201 mL], 15% [150 mL], 20% [150 mL], 30% [150 mL]). Las fracciones se recolectaron para dar 159 mg (103%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.51-7.29 (m, 5H), 6.00

(br. s., 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.67-1.44 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). Masa encontrada 508 $[M+H]^+$.

Etapa 6: (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol

(S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-7-(prop-1-en-2-il)-5H-pirido[3,2-b]indol se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en la síntesis de 1-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ona. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H), 6.05 (br. s., 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.54 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.04 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.66-1.44 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H). Masa encontrada 513 $[M+H]^+$.

Etapa 7: (S)-1-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)etanona

(S)-1-(3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il)etanona se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 6.04 (br. s., 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.35 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.99 (br. s., 1H), 2.78 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.05-0.94 (m, 1H). Masa encontrada 515 $[M+H]^+$.

Etapa 8: 1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol

1-Ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol. Los diastereómeros se separaron por chiral SFC: columna: ChiralCel OJ-H, 30 x 250 mm, 5 µm de fase móvil: 10 % de

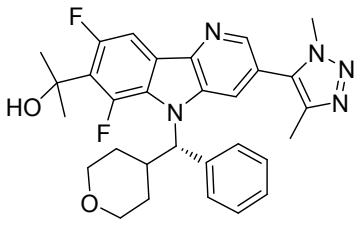
MeOH / 90% CO_2 presión: 120 bar, Temperatura: 35 °C Velocidad de Flujo: 70 mL/min UV: 270 nm Inyección: 0.75 mL (~6 mg/mL en MeOH:$CHCl_3$). diastereómero A: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.52-7.29 (m, 5H), 6.09 (br. s., 1H), 4.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (br. s., 3H), 3.56 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.01 (br. s., 1H), 2.25 (br. s., 3H), 2.08 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.89 (br. s., 3H), 1.69-1.45 (m, 4H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.93-0.79 (m, 2H), 0.67-0.49 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC: 30.6 min. Masa encontrada 557 $[M+H]^+$. diastereómero B: RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 11.8, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 3H), 6.08 (br. s., 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.35 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.90 (br. s., 3H), 1.69-1.46 (m, 2H), 1.39-1.18 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 0.94-0.79 (m, 2H), 0.69-0.47 (m, 2H). Tiempo de retención de SFC: 37.1 min. Masa encontrada 557 $[M+H]^+$.

Ejemplo 451

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-

Difluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-

pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol



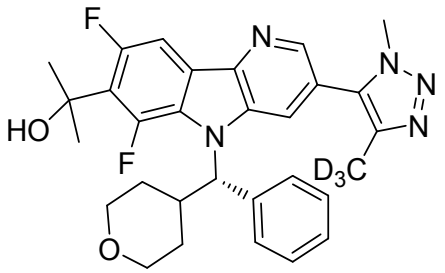
2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol bi sustituyendo bromuro de ciclopropilmagnesio 1.0 M en 2-metiltetrahidrofurano por metil-litio 1.6 M en éter dietílico en la Etapa 8. El compuesto se purificó por HPLC preparativa: columna: Waters XBridge C18 100 x 30 mm 5u, Solventes: agua/Acetonitrilo/10 mm de acetato de amonio, % de B gradiente (tiempo): 40% (12 min), tasa de flujo: 30 mL/min, 6.8 mg por inyección. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 11.8, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 3H), 6.09 (br. s., 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.68-1.43 (m, 2H), 0.96

(d, J = 12.0 Hz, 1H). Tiempo de retención de HPLC: 7 min. Masa encontrada 531 $[M+H]^+$.

Ejemplo 452

2-{6,8-

Difluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

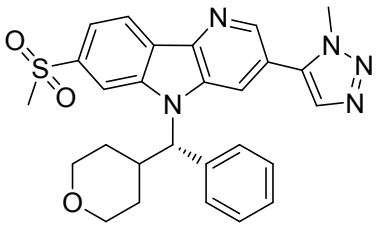


2-{6,8-Difluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6,8-difluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol bi sustituyendo 1,4-dimetil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol con 4-($^2H_3$)metil-1-metil-5-(tributilestanil)-1H-1,2,3-triazol en la Etapa 5. También sustituyendo bromuro de ciclopropilmagnesio 1.0 M en 2-metiltetrahidrofurano por metil-litio 1.6 M en éter dietílico en la Etapa 8 del mismo ejemplo. El compuesto se purificó por HPLC preparativa: columna: Waters XBridge C18 100 x 30 mm 5u, Solventes: agua/Acetonitrilo/amonio acetato, % de B gradiente

(tiempo): 37% (25 min), tasa de flujo: 30 mL/min, 2 x 250 µL inyecciones (10.8 mg per inyección) RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 11.8, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41-7.29 (m, 3H), 6.08 (br. s., 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 11.9, 1.6 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.92 (br. s., 6H), 1.69-1.45 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H). Tiempo de retención de HPLC: 9 min. Masa encontrada 534 $[M+H]^+$.

Ejemplo 453

5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol



Etapa 1: 5-Bromo-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina

En una botella a presión, una mezcla de aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.732 g, 1.00 mmol), fosfato de potasio (21.2 g, 100 mmol), ácido (4-(metilsulfonil)fenil)borónico (10.0 g, 50.0 mmol) y 2,5-dibromo-3-nitropiridina (14.1 g, 50.0 mmol) en THF (100 mL) se burbujeó con nitrógeno durante

10 min. La botella se selló y se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de SiO_2. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter para obtener 7.40 g (41%) de un sólido. RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d,d *J* = 1.6, 8 Hz, 2H), 7.63 (d,d *J* = 1.6, 8 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H).

Etapa 2: 3-Bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con 5-bromo-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-nitropiridina (2.00 g, 5.60 mmol), trifenilfosfina (3.67 g, 14.0 mmol) y 1,2-diclorobenceno (50 mL). El recipiente se colocó en un baño de aceite, equipado con un condensador y se calentó hasta 170 °C durante 1.5 h. Las sustancias volátiles se eliminaron en un rotovap a alto vacío a 70 °C, luego bajo una corriente de nitrógeno durante 36 h para obtener un aceite negro. El residuo se extrajo en cloruro de metileno y se purificó en una columna de 220 g ISCO, eluyendo con 100% de cloruro de metileno al 40% de EtOAc/cloruro de metileno en 1800 mL, luego 40% de EtOAc/cloruro de metileno al 80% de EtOAc/cloruro de metileno en 1800 mL. Fracciones que contienen el compuesto del título se concentraron para obtener 920 mg de un sólido marrón claro, que se contaminó

con óxido de trifenilfosfina. LC/MS usando LC/MS Método 2 indicó el compuesto del título con HPLC RT = 0.93 min y óxido de trifenilfosfina con HPLC RT = 1.01 min.

Etapa 3: (S)-3-Bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

3-Bromo-7-(metilsulfonil)-5H-pirido[3,2-b]indol (0.92 g, 2.83 mmol), (R)-fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0.816 g, 4.24 mmol) y trifenilfosfina (1.11 g, 4.24 mmol) se disolvieron en 100 mL de THF y se enfrió hasta 0 °C. A ello se añadió DIAD (0.825 mL, 4.24 mmol) en porciones por medio de una aguja de calibre 18. Después de 15 min, el baño de hielo se removió y la reacción se agitó durante 1 h. Las sustancias volátiles se eliminaron en un rotovap. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se purificó en una columna de 80 g ISCO, eluyendo con 0% de EtOAc/cloruro de metileno al 40% de EtOAc/cloruro de metileno en 800 mL. La fracciones que contienen el compuesto del título se concentraron para obtener 1.52 g de un sólido blanco. LC/MS usando LC/MS Método 2 indicó producto impuro con HPLC RT = 1.18 min.

Etapa 4: Ácido (S)-(7-(Metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)borónico

Una mezcla de (S)-3-bromo-7-(metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

(0.700 g, 1.40 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.427 g, 1.68 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.0570 g, 0.0700 mmol) y acetato de potasio (0.275 g, 2.80 mmol) se disolvió en 10 mL de dioxano. Argón se burbujeó a través de la mezcla durante 5 min mientras se sonicaba. El vial se tapó y se calentó a 90 °C durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron y el residuo se disolvió en EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para obtener 0.980 g de un aceite marrón. El aceite se disolvió en 11 mL de DMSO y se purificó por HPLC en alícuotas de 1.5 mL. Columna: Luna 10 u C18; 30X100 mm. Método: 10% de B a 100% de B en 17 min. A = 90% agua/10% de metanol/ 0.1% de TFA. B = 10% agua/90% de metanol/ 0.1% de TFA. Las fracciones que se eluyeron de 11-12 min se recolectaron y se concentraron para obtener 210 mg de un aceite amarillo. RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (br. s., 1H), 8.60-8.40 (m, 3H), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 1H), 5.87-5.78 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 3H), 1.77-1.58 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H). LC/MS Método 2; HPLC RT = 0.83 min.

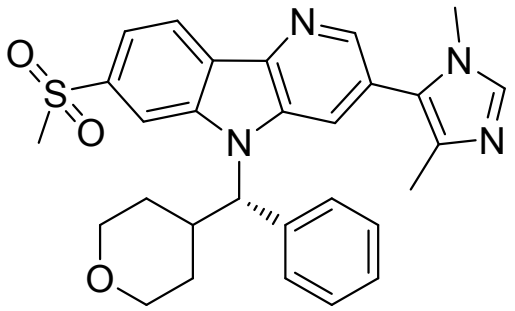
Etapa 5: 5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol

(S)-(7-(Metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)borónico (30 mg, 0.065 mmol) y 5-bromo-1-metil-1H-1,2,3-triazol (10.5 mg, 0.0650 mmol) se disolvieron en 1.5 mL de dioxano y 0.5 mL de agua. A ello se añadió carbonato de potasio (26.8 mg, 0.194 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (3.69 mg, 4.52 µmol) y se burbujeó en argón mientras se sonicaba durante 5 min. El vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 1 h. Las sustancias volátiles se eliminaron. El residuo se disolvió en 1.5 mL de DMSO, se filtró y se purificó en HPLC preparativa usando HPLC preparativa Método 1, pero con un gradiente de 20% de B-80% de B en 20 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 6.30 mg (18%) y su pureza estimada por análisis de LCMS era del 94%. Dos inyecciones de LC/MS analítica se usaron para determinar la pureza final. Inyección 1: LC/MS Método 3; HPLC RT = 1.39 min. Inyección 2: LC/MS Método 4; HPLC RT = 2.20 min. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79-8.68 (m, *J* = 1.5 Hz, 2H), 8.64 (br. s., 1H), 8.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 1H), 6.01 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 1.8 Hz,

1H), 1.74 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 0.91 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H).

Ejemplo 454

5-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-imidazol

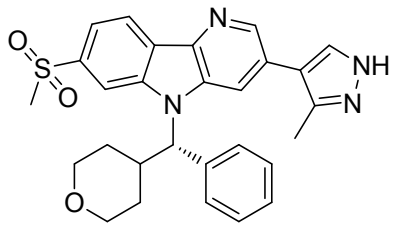


(S)-(7-(Metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)borónico (30.0 mg, 0.0650 mmol) y 5-bromo-1,4-dimetil-1H-imidazol (11.3 mg, 0.0650 mmol) se disolvieron en 1.5 mL de dioxano y 0.5 mL de agua. A ello se añadió carbonato de potasio (26.8 mg, 0.194 mmol) y aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (3.69 mg, 4.52 µmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando en argón mientras se sonicaba durante 5 min. El vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 1 h. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa (HPLC preparativa Método 1) con las siguientes modificaciones: Gradiente 30-70% de B durante 20 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 5.80 mg y su pureza estimada por análisis de LCMS era

del 91%. Dos inyecciones de LC/MS analítica se usaron para determinar la pureza final. Inyección 1: LC/MS Método 3, HPLC RT = 1.32 min. Inyección 2: LC/MS Método 4, HPLC RT = 2.32 min. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.01 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.73 (br. s., 1H), 1.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.46-1.28 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H).

Ejemplo 455

4-{7-Metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-3-metil-1H-pirazol



El ácido (S)-(7-(Metilsulfonil)-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il)borónico (20.0 mg, 0.0430 mmol) y 4-bromo-3-metil-1H-pirazol (13.9 mg, 0.0860 mmol) se disolvieron en 1.5 mL de dioxano y 0.2 mL de agua. A ello se añadió carbonato de potasio (17.9 mg, 0.129 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (2.46 mg, 3.02 µmol) y argón se burbujeó

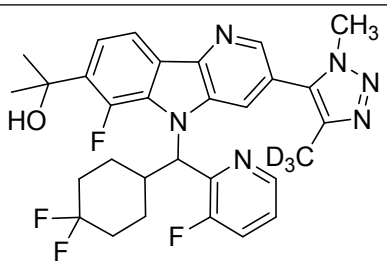
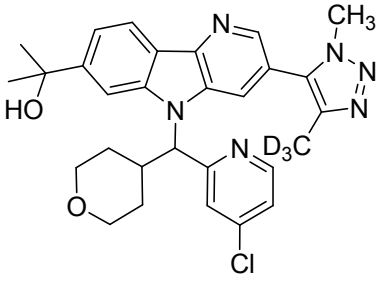
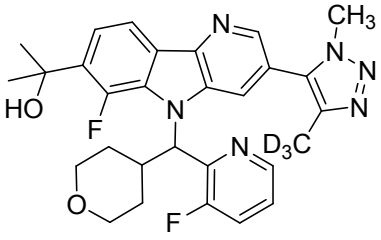
en mientras se sonicaba durante 5 min. El vial se tapó, se calentó a 100 °C durante 50 min y se filtró. El material crudo se purificó por LC/MS preparativa (HPLC preparativa Método 1) con las siguientes modificaciones: Gradiente 10-50% de B durante 40 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga. El rendimiento del producto era 1.20 mg y su pureza estimada por análisis de LCMS era del 96%. Dos inyecciones de LC/MS analítica se usaron para determinar la pureza final Inyección 1: LC/MS Método 3, HPLC RT = 1.83 min. Inyección 2: LC/MS Método 4, HPLC RT = 2.37 min. RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 2H), 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.60 (br. s., 2H), 3.52 (t, *J* = 11.2 Hz, 3H), 3.27 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H).

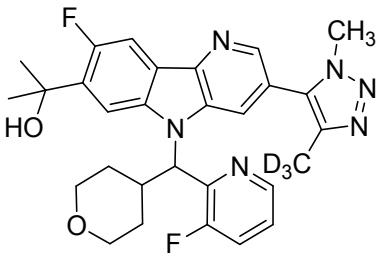
Ejemplos 456-459

Los compuestos en la Tabla 15 se prepararon a partir de materiales de partida asequibles en comercios o descritos previamente de acuerdo con procedimientos análogos descritos para 2-{5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-

triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol o 2-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol. Todos los compuestos son homoquirales:

Tabla 15

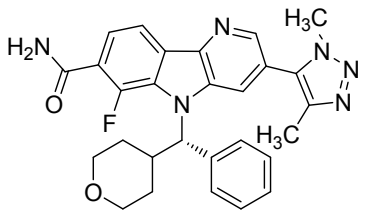
Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
456 enantiómero A		9.07	A	570.3
457 enantiómero B		55.05	B	534.6
458 enantiómero B		6.73	C	536.3

Ejemplo	Estructura	HPLC RT (min)	Método de HPLC	MS (M+H)
459 enantiómero A		10.06	D	536.2

Condiciones de HPLC para la Tabla 15: Método A: columna: Chiralcel OJ-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 10% de metanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min. Método B: columna: Chiralpak OJ 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 12:88 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min. Método C: columna: Chiralcel OJ-H columna preparativa, 30 x 250 mm, 5 µm; fase móvil: 15% de metanol en CO_2, 150 Bar; flujo: 70 mL/min. Método D: columna: Chiralpak OD 21 x 250 mm 10 µm; fase móvil: 25:75 etanol:heptano con 0.1% de dietilamina; flujo: 15 mL/min.

Ejemplo 460

3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxamida



Etapa 1: (S)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxílico

A una solución de 3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxilato de (S)-metilo (ver la Etapa 2 de Ejemplo 70) (330 mg, 0.643 mmol) en THF (7 mL) se añadió una solución de hidróxido de potasio (124 mg, 1.928 mmol) en agua (1.4 mL). La reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se concentró para remover el THF. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (que se descartó). La capa acuosa se acidificó a pH 5 que dio un precipitado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 274 mg (85%) que se usó sin purificación. LCMS (M+H) = 500.4.

Etapa 2: 3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxamida

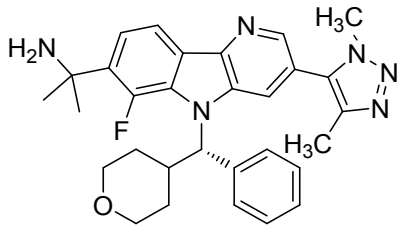
A una solución de ácido (S)-3-(1,4-dimetil-1H-

1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-carboxílico (10.0 mg, 0.020 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) se añadió CDI (2.82 mg, 0.020 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de amonio saturado (0.03 mL) y la agitación se continuó durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por HPLC prep (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 20-60% de B durante 15 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar 8.3 mg (83%). LCMS: RT = 1.58 min; MS (ES): m/z = 499.1 $[M+H]^+$ (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.0 mL/min; detección: UV a 220 nm); HPLC RT = 1.37 min (columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100% de B durante 3 min, luego mantenimiento de 0.75 min al 100% de B; flujo: 1.0 mL/min; detección: UV a 220

nm)

Ejemplo 461

2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina



Etapa 1: (S)-7-(2-Azidopropan-2-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol

Una solución de 2-[3-(dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[oxan-4-il(fenil)metil]-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol-enantiómero A (Ejemplo 70) (250 mg, 0.487 mmol) en DCM (6 mL) se enfrió hasta 0 °C y se trató con trimetilsililazida (0.162 mL, 1.217 mmol). Después de 5 min, $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.308 mL, 2.434 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 20 min. El baño de hielo se removió y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y solución saturada acuosa de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 236 mg (90%) que se usó sin purificación. LCMS (M+H) = 539.4.

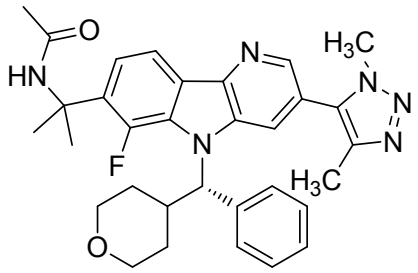
Etapa 2: 2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-

fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina

A una solución de (S)-7-(2-azidopropan-2-il)-3-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-(fenil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5H-pirido[3,2-b]indol (235 mg, 0.436 mmol) en THF (7 mL) se añadió trimetilfosfina (1 M en THF, 0.873 mL, 0.873 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche. La solución se trató con agua (0.1 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se vertió en agua. Las capas orgánicas se lavaron con agua (3X), luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 200 mg de producto crudo. Una porción pequeña de la mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-90% de B durante 40 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar 10.9 mg (5%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.50 (m, 3H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 5.99 (br. s., 1H), 3.99 - 3.83 (m, 4H), 3.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.28 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.23 (br. s., 3H), 1.89 (s, 6H), 1.80 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.64 (br. s., 3H), 1.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

LCMS (M+H) = 513.0.

Ejemplo 462



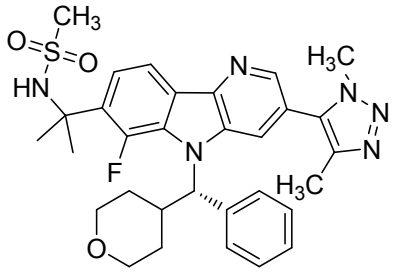
N-{2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}acetamida

A una solución de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina (20 mg, 0.039 mmol) en DCM (1 mL) se añadió cloruro de acetilo (0.039 mL, 0.039 mmol) y trietilamina (5.44 µl, 0.039 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró y se purificó por HPLC prep (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-90% de B durante 35 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar 8.6 mg (39%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br. s., 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (br. s., 2H), 7.38 -

7.22 (m, 4H), 5.96 (br. s., 1H), 4.02 - 3.82 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.28 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.23 (br. s., 3H), 1.90 (d, *J* = 12.8 Hz, 4H), 1.77 (br. s., 7H), 1.32 (br. s., 2H), 1.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 555.5.

Ejemplo 463

N-{2-[3-(Dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}metansulfonamida

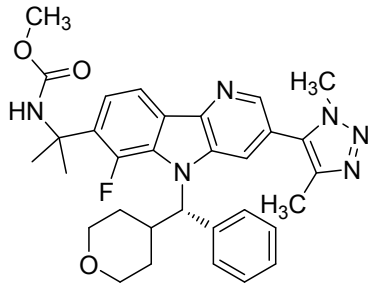


A una solución de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina (30.0 mg, 0.059 mmol) en DCM (1 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (4.54 µl, 0.059 mmol) y trietilamina (0.016 mL, 0.117 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se diluyó con DCM, se filtró para remover sólidos (que se descartaron) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5

acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-90% de B durante 35 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar 10.2 mg (28%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (br. s., 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.39 - 7.22 (m, 3H), 5.98 (br. s., 1H), 3.99 - 3.84 (m, 4H), 3.75 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 4H), 3.28 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.22 (br. s., 3H), 1.86 (br. s., 8H), 1.35 (br. s., 2H), 1.09 (br. s., 1H). LCMS (M+H) = 591.4.

Ejemplo 464

N-{2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}carbamato de metilo



A una solución de 2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina (30.0 mg, 0.059 mmol) en DCM (1 mL) se añadió cloroformiato de metilo (4.52 µl, 0.059 mmol) y carbonato de potasio (8.09 mg, 0.059 mmol). La reacción se

agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM, se filtró para remover sólidos (que se descartaron) y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC prep (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 40-90% de B durante 20 min, luego un mantenimiento de 5 min a 100% de B; flujo: 20 mL/min) para dar 10.1 mg (30%). RMN-^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (br. s., 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.62 (br. s., 2H), 7.39 - 7.21 (m, 4H), 5.97 (br. s., 1H), 4.00 - 3.83 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.29 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.24 (br. s., 3H), 1.77 (br. s., 8H), 1.32 (br. s., 2H), 1.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H). LCMS (M+H) = 571.5.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los compuestos de ejemplo se evaluaron para la inhibición de la actividad de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT. A continuación se proporcionan los procedimientos experimentales y los resultados.

Clonación, expresión y purificación de bromodominios humanos para ensayos de intercambio térmico (TSA)

Los clones de ADN recombinante que codifican bromodominios de proteínas humanas se optimizaron para la

expresión de *E. coli*, sintetizada químicamente (GenScript, Piscataway NJ), y se insertaron en un vector de expresión pET28 modificado para construir las fusiones de hexahistidina del terminal N escindible en proteasa del virus del moteado de las nerviaciones del tabaco (TVMV). A los aminoácidos no nativos (MGSSHHHHHHSSGETVRFQSM) (SEQ ID NO: 1) les siguieron inmediatamente las proteínas de bromodominio con las secuencias de residuos de aminoácidos (y luego las búsquedas de acceso con referencia y numeradas de acuerdo con Uniprot Knowledgebase; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) de la siguiente manera:

CECR2(420-543), Q9BXF3-1; FALZ(2917-3037), Q12830-1; GCN5(731-837), Q92830-1; PCAF(715-831), Q92831-1; BRD2(24-472), P25440-1; BRD3(1-434), Q15059-1; BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), O60885-1; BRDT(1-383), Q58F21-1; BAZ1B(1340-1457), Q9UIG0-1; CREBBP(1081-1197), Q92793-1; EP300(1040-1161), Q09472-1; WDR9(1310-1430), Q9NSI6-1; ATAD2(981-1108), Q6PL18-1; BRD1(556-688), O95696-1; BRD7(129-236), Q9NPI1-1; BRD9(134-239), Q9H8M2-1; BRPF1(626-740), P55201-2; ATAD2B(952-1086), Q9ULI0-1; BAZ2B(2054-2168), Q9UIF8-1; SP140L(400-580), Q9H930-4; SP140(687-862), Q13342-1; TIF1(896-1014), O15164-1; TRIM28(619-805), Q13263-1; BRWD3(1295-1443), Q6RI45-1; TAF1(1377-1503), TAF1(1501-1635), P21675-1; TAF1L(1402-1522), TAF1L(1523-1654), Q8IZX4-1; ASH1L(2433-2564), Q9NR48-1; PB1(43-156), PB1(178-

291), PB1(388-494), PB1(645-766), PB1(773-917), Q86U86-1; SMARCA2(1367-1511), P51531-1; SMARCA2-2(1367-1493), P51531-2.

Los vectores recombinantes se transformaron en *E. coli* BL21(DE3). Las células transformadas se cultivaron en 1 l de Terrific Broth en matraces de agitación Thomson Ultra Yield de 2.5 l a 37 °C, 230 rpm y a una densidad celular de OD600nm = 1.0, se indujeron con 0.5 mM de IPTG y se incubaron en el agitador a 20 °C durante 16-18 horas. Las pelotillas celulares se recolectaron mediante sedimentación y se lisaron con ultrasonido en un amortiguador que contiene 0.1 mg/ml de lisozima. Cada muestra se clarificó mediante sedimentación, y el sobrenadante se cargó en una columna de afinidad HisTrap (GE Healthcare Life Sciences). La columna se lavó y luego se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones de la proteína pico que contienen la proteína de bromodominio se agruparon, se concentraron, y la proteína se purificó adicionalmente mediante cromatografía por exclusión de tamaño en una columna Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) equilibrada con el amortiguador de almacenamiento final (20 mM de Tris-HCl pH 8.0, 200 mM de NaCl, 5 % de glicerol, 2 mM de DTT). Las fracciones de pico de SEC que contienen proteína purificada a 2-5 mg/ml se agruparon, la agrupación se dividió en alícuotas, congeladas rápidamente en nitrógeno líquido y almacenadas a -80 °C.

Clonación, expresión y purificación de bromodominios humanos biotinilados para ensayos de TR-FRET

Los clones de ADN recombinante que codifican bromodominios de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT humanos se optimizaron para la expresión de *E. coli*, sintetizada químicamente (GenScript, Piscataway NJ), y se insertaron en un vector de expresión pET28 modificado para construir las fusiones de hexahistidina del terminal N escindible en proteasa del virus del moteado de las nerviaciones del tabaco (TVMV) y luego una porción de biotinilación de sitio específico reconocido por la biotina ligasa de *E. coli* (BirA). A los aminoácidos no nativos (MGSSHHHHHHSSGETVRFQGLNDIFEAQKIEWHEDTGHM) (SEQ ID NO: 2) les siguieron inmediatamente constructos de bromodominio de BRD4 con las secuencias de residuos de aminoácidos (y luego la búsqueda de acceso de BRD4 con referencia y numerada de acuerdo con Uniprot Knowledgebase; Uniprot Consortium; www.uniprot.org) de la siguiente manera: BRD4(44-168), BRD4(333-460), BRD4(44-460), BRD4(1-477), O60885-1.

Cada uno de los vectores recombinantes se cotransformaron en *E. coli* BL21 STAR (DE3) junto con un plásmido que codifica BirA bajo selección de cloranfenicol. Las células transformadas se cultivaron a 37 °C en matraces de agitación Thomson Ultra Yield de 2.5 l que contienen 1 l de un medio M9-CAS (Teknova) complementado con 40 µg/ml de

canamicina, 35 µg/ml de cloranfenicol y 100 µM de biotina. A una densidad celular correspondiente a un OD600nm = 0.6, los cultivos se indujeron con 0.5 mM de IPTG, y se incubaron en el agitador durante 20 horas más a 20 °C. Las pelotillas celulares se recolectaron mediante sedimentación y se lisaron con ultrasonido en un amortiguador que contiene 0.1 mg/ml de lisozima. Cada muestra se clarificó mediante sedimentación, y el sobrenadante se cargó en una columna de afinidad HisTrap. La columna se lavó y luego se eluyó con un gradiente de imidazol. Las fracciones de la proteína pico que contienen la proteína de bromodominio se agruparon y se incubaron durante 18 horas a 4 °C con His-TVMV proteasa purificada (1:15 relación másica de TVMV:proteína BRD4). La muestra se intercambió en un amortiguador de imidazol bajo y se hizo pasar a través de una columna HisTrap para capturar la etiqueta His y la enzima His-TVMV escindidas. La proteína en el flujo a través de la columna HisTrap se purificó adicionalmente y se intercambió en el amortiguador de almacenamiento final (PBS pH 7, 0.5 % de glicerol, 1 mM de DTT) mediante cromatografía por exclusión de tamaño en una columna Superdex 200. Para mejorar la pureza, las proteínas BRD4(1-477) y BRD4(44-460) se sometieron a una etapa de purificación adicional por cromatografía de intercambio de cationes antes de la cromatografía por exclusión de tamaño. La monobiotinilación esencialmente cuantitativa (+226 Da) de

cada proteína se confirmó mediante análisis por ionización por electrospray-espectrometría de masa en la muestra final. Las muestras purificadas se dividieron en alícuotas, congeladas rápidamente en nitrógeno líquido, y se almacenaron a -80 °C.

Ensayo de transferencia de energía por resonancia fluorescente de resolución temporal (TR-FRET)

La fijación de los compuestos al bromodominio de BRD4 (44-168), BRD4 (333-460) y BRD4 (1-477 o 44-460) se evaluó mediante un ensayo de fijación de transferencia de energía por resonancia fluorescente de resolución temporal (1), que mide la fijación de una molécula de sonda con una etiqueta fluorescente a la proteína de bromodominio. La proteína de bromodominio, la molécula de sonda fluorescente (ya sea un péptido de histona biotinilado o una molécula pequeña con una etiqueta fluorescente) y el compuesto de prueba de respuesta a la dosis se incubaron juntos para alcanzar el equilibrio termodinámico. En ausencia de un compuesto de prueba, el bromodominio y la molécula pequeña se unieron, lo que da como resultado una señal de fluorescencia alta. En presencia de una concentración suficiente de inhibidor, esta interacción se alteró, lo que da como resultado una pérdida de transferencia de energía por resonancia fluorescente.

Todos los componentes del ensayo se disolvieron en

una composición del amortiguador de 20 mM de Hepes pH 7.5, 150 mM de NaCl, 5 mM de DTT, 0.005 % de Tween 20 y 100 ug/ml de BSA para BRD4 (1-477 y 44-460). Las concentraciones finales de la proteínas de bromodominio son 1.6 nM de BRD4(44-168), 1 nM de BRD4(333-460) y 1 nM de BRD4(1-477 o 44-460), y la molécula de sonda fluorescente es 100 nM, 50 nM y 7.5 nM, respectivamente. Todas la proteínas se biotinilaron. Una estreptavidina etiquetada con criptato de terbio (Cisbio SA-Tb) se usó como detección, y se premezcló con la proteína de bromodominio a una concentración final de 0.2 nM. En algunos casos para BRD4 (44-460), se usó criptato de terbio anti-His como una detección. Se colocaron previamente 7.5 nl de compuesto de prueba de respuesta a la dosis o vehículo dmso (0.0375 %) en una placa negra de 384 pocillos Corning, y se agregaron 10 ul de cada bromodominio/reactivo de detección y la solución de molécula pequeña fluorescente a la placa, y la reacción se incubó durante 60 min a temperatura ambiente. Luego, las placas se leyeron en un lector de placas EnVision, (λex =340 nm, aceptor λEm=520 nm y donante λEm = 615 nm, espejo LANCE D400). Las mediciones de intensidad fluorescente de resolución temporal se realizaron en ambas emisiones, y la relación aceptor/donante se calculó y se usó para el análisis de datos. Todos los datos se normalizaron a 16 pocillos de vehículo alto y 8 pocillos de control de

referencia bajo, y luego se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros:

Y=a+((b-a)/(1+(10x/10c)d)

En donde 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente, 'c' es IC50 y 'd' es el máximo.

Péptido de histona: Adquirido de GenScript

H4K5K8K12K16

Biotin-AHA-SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRKV (SEQ ID NO: 3)

La molécula pequeña con una etiqueta fluorescente que se usó era un inhibidor de BRD4 conocido en el estado de la técnica

1. F.Degorce, A.Card, S.Soh, E. Trinquet, G. P. Knapik y B. Xie, HTRF: A technology tailored for drug discovery – a review of theoretical aspects and recent applications. Current Chemical Genomics (2009) 3, 22-32

Ensayo de intercambio térmico

El efecto de la fijación del compuesto en la estabilidad térmica de los bromodominios se midió mediante un instrumento PCR de tiempo real BioRad CFX, mediante el monitoreo de la mejora de fluorescencia de una sonda externa (naranja SYPRO) ya que se une, preferentemente, a la proteína desplegada. Las reacciones de desplegamiento se realizaron en una placa de 384 pocillos en un volumen de 4ul con 2-8uM de proteína de bromodominio, 1-2 % (v/v) de DMSO en un

amortiguador que contiene 10 mM de Hepes, pH 7.4, 500 mM de NaCl. Se agregó la tintura naranja SYPRO a una dilución de 1:500. Las concentraciones de compuestos variaban de 1.6 a 100uM. Las reacciones de desplegamiento se monitorearon mediante el equilibrio, en primer lugar, del instrumento a 25 °C durante 2.4 segundos, y luego con un aumento de temperatura de incrementos de 0.5 °C de 25 a 95 °C con 60 s de equilibrio antes de una lectura a cada temperatura. Los filtros de excitación y emisión para la tintura naranja SYPRO se configuraron a FRET con el rango de excitación de 450-490 nm y el rango de emisión de 560-580 nm. La temperatura del punto medio se determinó calculando el punto de inflexión mediante el segundo derivado. Los intercambios de temperatura observados se registraron como la diferencia entre el punto medio y una cavidad de referencia, que contiene la proteína con dmso pero sin ligando, y una cavidad que contiene la proteína con el compuesto.

El ensayo de intercambio térmico es una técnica biofísica que compara el cambio en la temperatura de transición de desplegamiento de una proteína obtenida en presencia y ausencia de un ligando (1). En general, una tintura fluorescente se usa para monitorear el desplegamiento de la proteína mientras esta se calienta. Durante el proceso de desplegamiento, se exponen las regiones hidrófobas de la proteína, lo que da como resultado un aumento en la fijación

de tintura y un aumento en la intensidad de fluorescencia. El punto medio de la transición de desplegamiento de la proteína se define como Tm. Un ligando que se une a la proteína causa un aumento en la estabilidad térmica de la proteína y, por ende, aumenta el Tm de manera proporcional a la concentración del ligando y a su afinidad de fijación.

1. M.W. Pantoliano, E.C. Petrella, J.D. Kwasnoski, V.S. Lobanov, J. Myslik, E.Graf, T. Carver, E. Asel, B.A. Springer, P. Lane, F.R. Salemme, High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. J. Biomol. Screen 6(2001) 429-440.

2. M.D. Cummings, M. A. Farnum, M. I. Nelen, Universal screening methods and application of ThermoFluor. J. Biomol. Screen 11 (2006) 854-863

Ensayo de MYC HCS

Las células tumorales en un medio de crecimiento de RPMI completo (Gibco, 11875-085) complementado con 10 % de FBS se recolectaron y se colocaron en placas negras de cultivo celular PDL de fondo transparente de 384 pocillos en un medio de 30ul con 10.000 células por cavidad. Después del tratamiento del compuesto a 37 °C durante 4 h, la células se fijaron en 4 % de formaldehído a temperatura ambiente durante 30 min y, posteriormente, se permeabilizaron. Después del lavado y bloqueo, las placas luego se incubaron con el anticuerpo primario anti-myc 1:1000 (Cell Signaling

Technology, 5605) a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, las células se lavaron y se bloquearon antes de agregar el anticuerpo secundario Alexa 488 de cabra-anti conejo 1:2000 (Invitrogen, A11034) a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1h. Posteriormente, las células se lavaron y sometieron a barrido en Cellomics ArrayScan con lentes objetivos 10x.

Ensayo de proliferación de células MTS

Las células tumorales se colocaron en placas a ciertas densidades de siembra en placas negras de fondo transparente de 384 pocillos Matrix a 40ul por cavidad y se incubaron durante la noche a 37ºC en 5 % de CO2 antes del análisis. Al día siguiente, se usó un conjunto de placas celulares (placas T0) para determinar la densidad celular de tiempo cero, y se agregó 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio del kit de proliferación celular no radioactivo acuoso CellTiter 96 (Promega, G5440) a 4 μl/cavidad en placas T0 y luego mediante incubación a 37ºC en 5 % de CO2 durante tres horas. Se midió la absorbancia a 490 nm en un lector Envision (Perkin Elmer, Boston, MA). En el mismo día, las placas celulares restantes (placas T72) se trataron con compuestos a 37ºC en 5 % de CO2. Después de 72 horas, se agregaron 4ul de reactivos MTS en aquellas placas celulares. Las placas se incubaron

adicionalmente a 37ºC en 5 % de CO2 durante tres horas, y los valores de absorbancia a A490 se midieron en un lector Envision.

Modelos de xenoinjerto tumoral humano en ratones

Todos los roedores se obtuvieron de Jackson Laboratory. (Bar Harbor, Maine) y se mantuvieron en un ambiente libre de amoníaco en una colonia libre de patógenos y definida. Todos los ratones se pusieron en cuarentena aproximadamente 1 semana antes de su uso para evaluar la eficacia de los fármacos y la propagación tumoral. Se les suministraron alimentos y agua a los ratones, a demanda. El programa de atención a animales de Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute se encuentra totalmente acreditado por la American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con las directrices y los métodos de prueba en animales de Bristol-Myer6s Squibb (BMS).

Los xenoinjertos tumorales se desarrollaron y se mantuvieron por vía subcutánea (SC) en ratones NSG (inactivación de la cadena gamma del receptor de IL2 de NOD scid) (Jackson Lab). Los tumores se propagaron como trasplantes subcutáneos mediante fragmentos tumorales obtenidos de los ratones donantes.

Ensayos preclínicos de quimioterapia

La cantidad requerida de animales necesarios para

detectar una respuesta relevante se agruparon al comienzo del experimento, y a cada uno se les indicó trasplantes subcutáneos bilaterales de dos fragmentos tumorales (~ 20 mg) con trocar de calibre 13. Los tumores crecieron hasta la ventana de tamaño predeterminado (se excluyeron los tumores fuera del rango), y los animales se distribuyeron de manera uniforme en distintos grupos de tratamiento y de control. En general, había 6-8 ratones por tratamiento y grupos de control, que tenían 10-12 tumores. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual. Los animales que recibieron tratamiento se controlaron a diario para determinar la toxicidad/mortalidad relacionadas con el tratamiento. Cada grupo de animales se pesó antes del inicio del tratamiento (Wt_1) y nuevamente después de la última dosis de tratamiento (Wt_2). La diferencia de peso corporal (Wt_2-Wt_1) proporciona una medida de toxicidad relacionada con el tratamiento.

La respuesta del tumor se determinó mediante la medición de los tumores con un calibre dos veces por semana, hasta que los tumores alcanzaron un tamaño "diana" predeterminado de 0.5 mg o 1 mg, según el tipo de tumor. Los pesos tumorales (mg) se calcularon de la fórmula:

$$\text{Peso tumoral} = (\text{longitud} \times \text{ancho}^2) \div 2$$

Los criterios de respuesta del tumor se expresan en términos de inhibición del crecimiento tumoral (% de TGI). El

retraso del crecimiento tumoral se define como la diferencia en tiempo (días) necesaria para que los tumores tratados (T) alcancen un tamaño diana predeterminado, en comparación con los del grupo de control (C). Para ello, el peso tumoral de un grupo se expresa como peso tumoral medio (MTW).

La inhibición del crecimiento tumoral se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ de inhibición del crecimiento tumoral} = \frac{\left(1-\frac{T_t}{T_0}*\frac{C_0}{C_t}\right)}{\left(1-\frac{C_0}{C_t}\right)}$$

en donde

C_t = mediana del tamaño del tumor de control al final del tratamiento

C_0 = mediana del tamaño del tumor de control al inicio del tratamiento

T_t = mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al final del tratamiento

T_0 = mediana del tamaño del tumor del grupo tratado al inicio del tratamiento

La actividad se define como el alcance de la inhibición del crecimiento tumoral durable de 50 % o más (es decir, TGI ≥ 50 %) durante un período equivalente a al menos un tiempo de duplicación del volumen de 1 tumor, y el tratamiento del fármaco debe ser durante un período equivalente a al menos un

tiempo de duplicación del volumen de 2 tumores.

La respuesta tumoral también se expresó en términos de retraso de crecimiento tumoral y se expresó como log de destrucción celular (valor de LCK), definido como la diferencia en tiempo (días) necesaria para que los tumores tratados (T) alcancen un tamaño diana predeterminado, en comparación con los del grupo de control (C).

Cuando fuere posible, la actividad antitumoral se determinó en un rango de niveles de dosis hasta la dosis máxima tolerada (MTD) que se define como el nivel de dosis inmediatamente por debajo del cual se produjo toxicidad excesiva (es decir, más de una muerte). Cuando se produjo la muerte, se registró el día de la muerte. Se consideraron que los ratones tratados que murieron antes de que sus tumores alcanzaran el tamaño diana habían muerto por toxicidad de fármacos. Ningún ratón de control murió que tuviese tumores de menor tamaño que el tamaño diana. Se consideraron que los grupos de tratamiento con más de una muerte ocasionada por toxicidad de fármacos tuvieron tratamientos excesivamente tóxicos, y sus datos no se incluyeron en la evaluación de la eficacia antitumoral del compuesto.

La interacción de la toxicidad de fármacos potencial que afecta la tolerancia del tratamiento es una consideración importante en ensayos de quimioterapia combinados. La interpretación de los resultados terapéuticos combinados debe ser en función de la comparación de la actividad antitumoral de la mejor respuesta posible para un solo agente, con respecto a la combinación en dosis comparablemente toleradas. Por lo tanto, la sinergia terapéutica se definió como un efecto terapéutico que se alcanzó con un régimen tolerado de agentes combinados que excedieron el efecto óptimo alcanzado a cualquier dosis tolerada de monoterapia. Las evaluaciones estadísticas de datos se realizaron mediante la prueba Wilcoxon generalizada de Gehan. La significancia estadística se declaró en $p < 0.05$.

Administración farmacológica

Para la administración de inhibidores de BET a roedores, los compuestos se disolvieron en 90 % de PEG300/10 % de TPGS/10 % de etanol. En general, los inhibidores de BET se administraron por vía oral en un cronograma de QDx7 o QDx10 (5 días de administración-2 días de reposo), aunque también se habían evaluado otros cronogramas que demostraron ser eficaces.

Resultados:

La siguiente tabla muestra los resultados de ciertos compuestos de la invención contra el carcinoma de células pequeñas humanas H187 y la línea celular del mieloma múltiple JJN3R. Los resultados se representan gráficamente en las Figuras 1-3 descritas anteriormente.

	Línea celular	Dosis (mg/kg)	Tratamiento Cronograma	% de TGI	LCK
1	H187	15	2QDx7	104.0	1.2
1	H187	5	2QDx7	88.0	1.0
54	H187	10	QDx7	102.0	0.9
54	H187	5	QDx7	100.0	0.7
70	H187	10	QDx7	96.0	1.6
70	H187	3	QDx7	90.0	1.0
70	H187	1	QDx7	82.0	0.7
203	JJN3R	4	QDx7	105	>1.4
203	JJN3R	1	QDx7	93	0.7
263	JJN3R	4	QDx7	52	0.3
263	JJN3R	1	QDx7	6	0.2
267	JJN3R	4	QDx7	67	0.6
267	JJN3R	1	QDx7	10	0
276	JJN3R	4	QDx7	95	1
276	JJN3R	1	QDx7	56	0.3
278	JJN3R	4	QDx7	110	>1.4
278	JJN3R	1	QDx7	103	1
279	JJN3R	4	QDx7	110	>1.4
279	JJN3R	1	QDx7	88	0.6

	Línea celular	Dosis (mg/kg)	Tratamiento Cronograma	% de TGI	LCK
432	JJN3R	4	QDx7	102	1.4
432	JJN3R	1	QDx7	51	0.4
433	JJN3R	1	QDx7	54	0.5
434	JJN3R	1	QDx7	82	0.5
436	JJN3R	4	QDx7	116	0.9
436	JJN3R	1	QDx7	71	0.6

Los datos de actividad que se muestran a continuación son en función del uso de unos de los ensayos de FRET descritos. Los compuestos con un IC_{50} menor de 1500 nM se muestran con (+), los compuestos con un IC_{50} menor de 25 nM se muestran con (++), y aquellos con un IC_{50} menor de 5 nM se muestran con (+++).

Ejemplo #	**FRET BRD4 IC_{50} (nM)**
Ejemplo 1	+++
Ejemplo 2	+++
Ejemplo 3	+++
Ejemplo 4	++
Ejemplo 5	+++
Ejemplo 6	++
Ejemplo 7	++

Ejemplo #	**FRET BRD4 IC_{50} (nM)**
Ejemplo 8	+++
Ejemplo 9	+++
Ejemplo 10	++
Ejemplo 11	++
Ejemplo 12	++
Ejemplo 13	+++
Ejemplo 14	++
Ejemplo 15	+++
Ejemplo 16	++
Ejemplo 17	++
Ejemplo 18	+
Ejemplo 19	+++
Ejemplo 20	++
Ejemplo 21	+++
Ejemplo 22	+++
Ejemplo 23	+++
Ejemplo 24	+
Ejemplo 25	+++
Ejemplo 26	++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 27	+++
Ejemplo 28	+++
Ejemplo 29	+++
Ejemplo 30	+++
Ejemplo 31	+++
Ejemplo 32	+++
Ejemplo 33	+++
Ejemplo 34	+++
Ejemplo 35	++
Ejemplo 36	++
Ejemplo 37	+++
Ejemplo 38	++
Ejemplo 39	+
Ejemplo 40	++
Ejemplo 41	+
Ejemplo 42	++
Ejemplo 43	+
Ejemplo 44	+++
Ejemplo 45	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 46	+
Ejemplo 47	++
Ejemplo 48	++
Ejemplo 49	+++
Ejemplo 50	+
Ejemplo 51	+
Ejemplo 52	++
Ejemplo 53	+
Ejemplo 54	+++
Ejemplo 55	+++
Ejemplo 56	+++
Ejemplo 57	+++
Ejemplo 58	+++
Ejemplo 59	+++
Ejemplo 60	+++
Ejemplo 61	+++
Ejemplo 62	++
Ejemplo 63	++
Ejemplo 64	+++

Ejemplo #	**FRET BRD4 IC_{50} (nM)**
Ejemplo 65	+++
Ejemplo 66	+++
Ejemplo 67	++
Ejemplo 69	+++
Ejemplo 70	+++
Ejemplo 71	+++
Ejemplo 72	++
Ejemplo 73	+++
Ejemplo 74	++
Ejemplo 75	+++
Ejemplo 76	+++
Ejemplo 77	+++
Ejemplo 78	+++
Ejemplo 79	++
Ejemplo 80	++
Ejemplo 81	+++
Ejemplo 82	++
Ejemplo 83	++
Ejemplo 84	+

Ejemplo #	**FRET BRD4 IC_{50} (nM)**
Ejemplo 85	+
Ejemplo 86	+++
Ejemplo 87	+
Ejemplo 88	+++
Ejemplo 89	++
Ejemplo 90	+++
Ejemplo 91	++
Ejemplo 92	+++
Ejemplo 93	+++
Ejemplo 94	+++
Ejemplo 95	+++
Ejemplo 96	++
Ejemplo 97	+++
Ejemplo 98	+++
Ejemplo 99	+++
Ejemplo 100	+++
Ejemplo 101	++
Ejemplo 102	+++
Ejemplo 103	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 104	+++
Ejemplo 105	+++
Ejemplo 106	+++
Ejemplo 107	+++
Ejemplo 108	+++
Ejemplo 109	+++
Ejemplo 110	+++
Ejemplo 111	+++
Ejemplo 112	+++
Ejemplo 113	+
Ejemplo 114	+++
Ejemplo 115	+++
Ejemplo 116	++
Ejemplo 117	+++
Ejemplo 118	+++
Ejemplo 119	+++
Ejemplo 120	+++
Ejemplo 121	++
Ejemplo 122	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 123	+++
Ejemplo 124	+++
Ejemplo 125	+++
Ejemplo 126	++
Ejemplo 127	+++
Ejemplo 128	++
Ejemplo 129	+
Ejemplo 130	+++
Ejemplo 131	+++
Ejemplo 132	+++
Ejemplo 133	+++
Ejemplo 134	+++
Ejemplo 135	+++
Ejemplo 136	+++
Ejemplo 137	+++
Ejemplo 138	+++
Ejemplo 139	+++
Ejemplo 140	+++
Ejemplo 141	++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 142	+++
Ejemplo 143	+++
Ejemplo 144	+++
Ejemplo 145	+++
Ejemplo 146	+++
Ejemplo 147	+++
Ejemplo 148	++
Ejemplo 149	+++
Ejemplo 150	+++
Ejemplo 151	+++
Ejemplo 152	+++
Ejemplo 153	+++
Ejemplo 154	++
Ejemplo 155	++
Ejemplo 156	+++
Ejemplo 157	+++
Ejemplo 158	+++
Ejemplo 159	+++
Ejemplo 160	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 161	+++
Ejemplo 162	+++
Ejemplo 163	+++
Ejemplo 164	+++
Ejemplo 165	+++
Ejemplo 166	+++
Ejemplo 167	+++
Ejemplo 168	+++
Ejemplo 169	+++
Ejemplo 170	+
Ejemplo 171	+++
Ejemplo 172	+++
Ejemplo 173	+++
Ejemplo 174	+++
Ejemplo 175	+++
Ejemplo 176	+++
Ejemplo 177	+++
Ejemplo 178	+++
Ejemplo 179	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 180	+++
Ejemplo 181	+++
Ejemplo 182	+++
Ejemplo 183	+++
Ejemplo 184	+++
Ejemplo 185	+++
Ejemplo 186	+++
Ejemplo 187	+++
Ejemplo 188	+++
Ejemplo 189	+++
Ejemplo 190	+++
Ejemplo 191	+++
Ejemplo 192	+++
Ejemplo 193	+++
Ejemplo 194	+++
Ejemplo 195	+++
Ejemplo 196	++
Ejemplo 197	+++
Ejemplo 198	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 199	+++
Ejemplo 200	+++
Ejemplo 201	+++
Ejemplo 202	+++
Ejemplo 203	+++
Ejemplo 204	+++
Ejemplo 205	+++
Ejemplo 206	+++
Ejemplo 207	+++
Ejemplo 208	+++
Ejemplo 209	+++
Ejemplo 210	+++
Ejemplo 211	+++
Ejemplo 212	+++
Ejemplo 213	+++
Ejemplo 214	+++
Ejemplo 216	+++
Ejemplo 217	+++
Ejemplo 218	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 219	+++
Ejemplo 221	+++
Ejemplo 222	+++
Ejemplo 223	++
Ejemplo 225	++
Ejemplo 226	+++
Ejemplo 227	+++
Ejemplo 228	+++
Ejemplo 229	+++
Ejemplo 230	+++
Ejemplo 231	+++
Ejemplo 233	+++
Ejemplo 235	+++
Ejemplo 236	+
Ejemplo 239	+++
Ejemplo 240	+++
Ejemplo 243	+++
Ejemplo 244	+++
Ejemplo 245	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 246	+
Ejemplo 247	+++
Ejemplo 248	+
Ejemplo 249	+++
Ejemplo 250	++
Ejemplo 251	+++
Ejemplo 252	+++
Ejemplo 253	+++
Ejemplo 254	+++
Ejemplo 255	+++
Ejemplo 256	+++
Ejemplo 257	+++
Ejemplo 258	+++
Ejemplo 259	+++
Ejemplo 260	+++
Ejemplo 261	+++
Ejemplo 262	+++
Ejemplo 263	+++
Ejemplo 264	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 265	+++
Ejemplo 266	+++
Ejemplo 267	+++
Ejemplo 268	+++
Ejemplo 269	+++
Ejemplo 270	+++
Ejemplo 271	+++
Ejemplo 272	+++
Ejemplo 273	+++
Ejemplo 274	+++
Ejemplo 275	+++
Ejemplo 276	+++
Ejemplo 277	+++
Ejemplo 278	+++
Ejemplo 279	+++
Ejemplo 280	+++
Ejemplo 281	+++
Ejemplo 282	+++
Ejemplo 283	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 284	+++
Ejemplo 285	+++
Ejemplo 286	+++
Ejemplo 287	++
Ejemplo 288	+++
Ejemplo 289	+++
Ejemplo 290	+++
Ejemplo 291	+++
Ejemplo 292	+++
Ejemplo 293	+++
Ejemplo 294	+++
Ejemplo 295	+++
Ejemplo 296	+++
Ejemplo 297	+++
Ejemplo 298	++
Ejemplo 299	+++
Ejemplo 300	++
Ejemplo 301	+++
Ejemplo 302	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 303	+++
Ejemplo 304	+++
Ejemplo 305	+++
Ejemplo 306	+++
Ejemplo 307	++
Ejemplo 308	+++
Ejemplo 309	++
Ejemplo 310	+++
Ejemplo 311	+++
Ejemplo 312	+++
Ejemplo 313	+++
Ejemplo 314	+++
Ejemplo 315	+++
Ejemplo 316	+++
Ejemplo 317	+++
Ejemplo 318	+++
Ejemplo 319	+++
Ejemplo 320	+++
Ejemplo 321	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 322	+++
Ejemplo 323	++
Ejemplo 324	++
Ejemplo 325	+++
Ejemplo 326	++
Ejemplo 327	+++
Ejemplo 328	++
Ejemplo 329	++
Ejemplo 330	++
Ejemplo 331	+++
Ejemplo 332	+++
Ejemplo 333	+++
Ejemplo 334	+++
Ejemplo 335	+++
Ejemplo 336	+++
Ejemplo 337	+++
Ejemplo 338	+++
Ejemplo 339	+++
Ejemplo 340	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 341	+++
Ejemplo 342	++
Ejemplo 343	+++
Ejemplo 344	+++
Ejemplo 345	+++
Ejemplo 346	+++
Ejemplo 347	+++
Ejemplo 348	+++
Ejemplo 351	+++
Ejemplo 352	++
Ejemplo 353	+++
Ejemplo 354	+++
Ejemplo 355	+++
Ejemplo 356	+++
Ejemplo 357	+++
Ejemplo 364	+++
Ejemplo 365	+++
Ejemplo 366	+++
Ejemplo 367	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 369	+++
Ejemplo 370	+++
Ejemplo 371	+++
Ejemplo 372	+++
Ejemplo 373	+++
Ejemplo 374	+++
Ejemplo 375	+++
Ejemplo 376	+++
Ejemplo 377	+++
Ejemplo 378	+++
Ejemplo 379	+++
Ejemplo 380	+++
Ejemplo 381	+++
Ejemplo 382	+++
Ejemplo 383	+++
Ejemplo 384	+++
Ejemplo 385	+++
Ejemplo 386	+++
Ejemplo 387	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 388	+++
Ejemplo 389	+++
Ejemplo 390	+++
Ejemplo 391	+++
Ejemplo 392	+++
Ejemplo 393	+++
Ejemplo 394	+++
Ejemplo 395	+++
Ejemplo 396	+++
Ejemplo 397	++
Ejemplo 398	+++
Ejemplo 399	+++
Ejemplo 400	+++
Ejemplo 401	+++
Ejemplo 402	+++
Ejemplo 403	+++
Ejemplo 405	+++
Ejemplo 406	+++
Ejemplo 407	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 408	+++
Ejemplo 409	+++
Ejemplo 411	+++
Ejemplo 412	+++
Ejemplo 413	+++
Ejemplo 414	+++
Ejemplo 415	+++
Ejemplo 416	+++
Ejemplo 417	+++
Ejemplo 418	++
Ejemplo 419	+++
Ejemplo 420	+++
Ejemplo 421	+++
Ejemplo 422	+++
Ejemplo 423	+++
Ejemplo 424	+++
Ejemplo 427	+++
Ejemplo 428	+++
Ejemplo 429	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 430	+++
Ejemplo 431	+++
Ejemplo 432	+++
Ejemplo 433	+++
Ejemplo 434	+++
Ejemplo 435	+++
Ejemplo 436	+++
Ejemplo 437	+++
Ejemplo 438	+++
Ejemplo 439	+++
Ejemplo 440	+++
Ejemplo 441	+++
Ejemplo 442	+++
Ejemplo 443	+++
Ejemplo 444	+++
Ejemplo 445	+++
Ejemplo 446	+++
Ejemplo 447	+++
Ejemplo 448	+++

Ejemplo #	FRET BRD4 IC_{50} (nM)
Ejemplo 449	+++
Ejemplo 450	+++
Ejemplo 451	+++
Ejemplo 452	+++
Ejemplo 453	+++
Ejemplo 454	++
Ejemplo 455	++
Ejemplo 456	+++
Ejemplo 457	+++
Ejemplo 458	+++
Ejemplo 459	+++
Ejemplo 460	+++
Ejemplo 461	+++
Ejemplo 462	+++
Ejemplo 463	+++
Ejemplo 464	+++

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

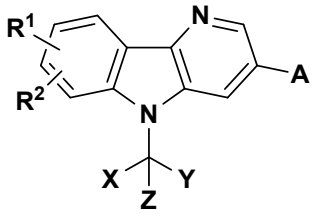
La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos, composiciones farmacéuticamente aceptables que

comprenden compuestos de la invención y métodos para usar esas composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS SOLICITUD DE PATENTE No.

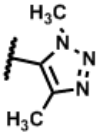
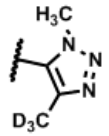
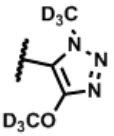
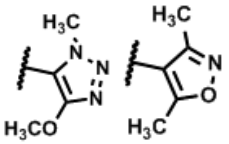
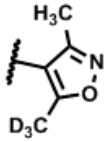
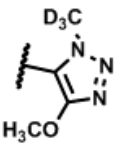
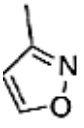
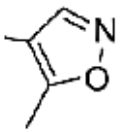
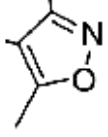
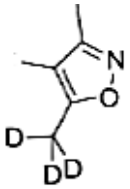
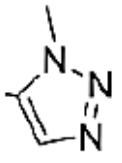
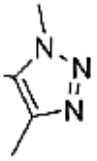
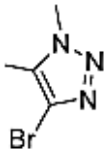
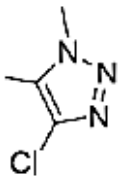
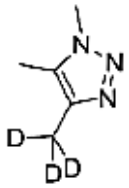
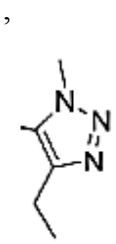
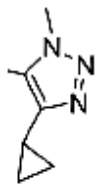
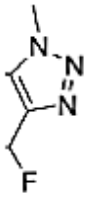
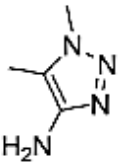
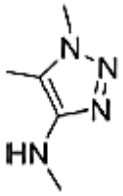
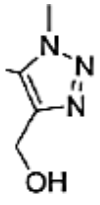
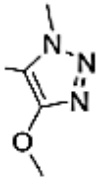
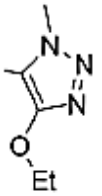
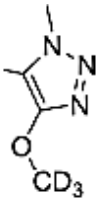
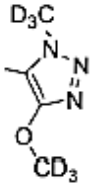
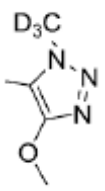
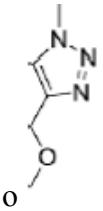
NC2016/0000100 OCTUBRE DE 2017

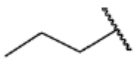
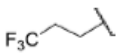
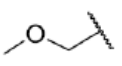
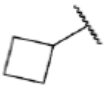
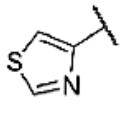
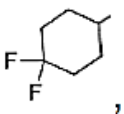
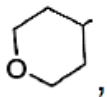
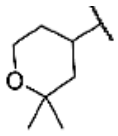
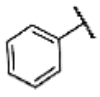
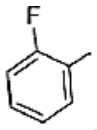
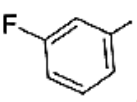
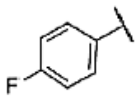
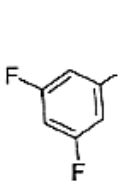
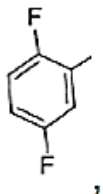
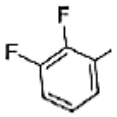
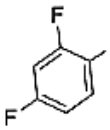
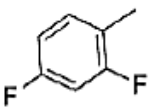
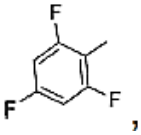
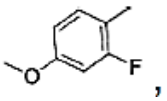
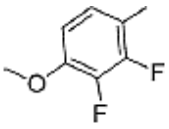
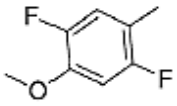
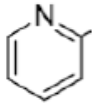
1. Un compuesto de fórmula,

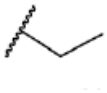
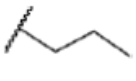
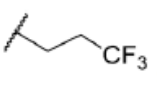
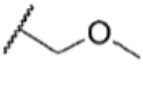
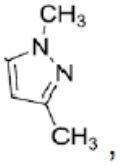
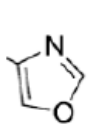
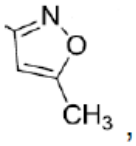
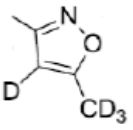
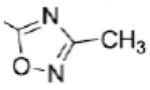
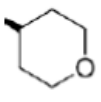
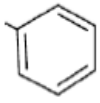
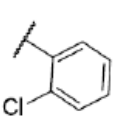
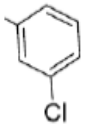
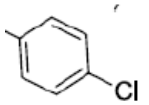
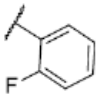
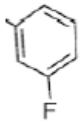
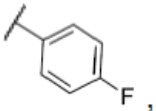
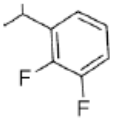
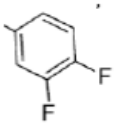
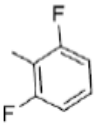
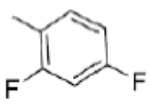
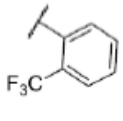
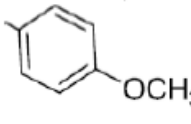
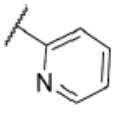
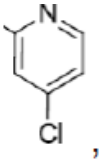
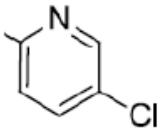
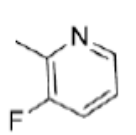
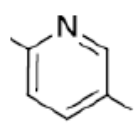
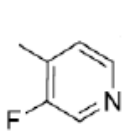
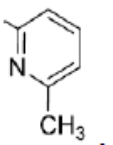
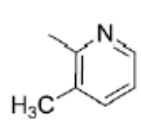
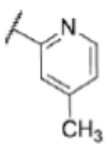
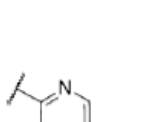
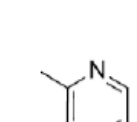
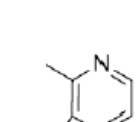
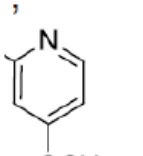
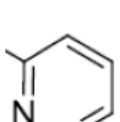
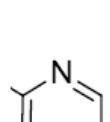


(II)

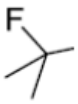
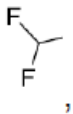
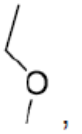
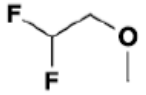
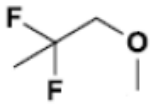
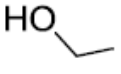
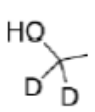
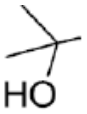
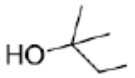
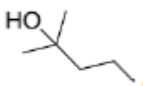
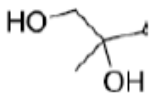
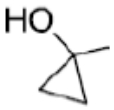
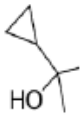
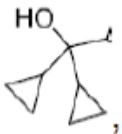
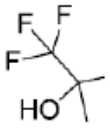
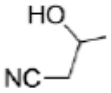
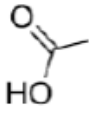
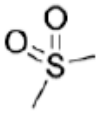
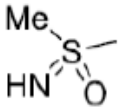
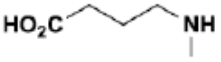
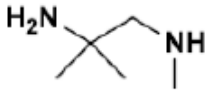
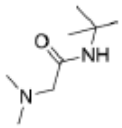
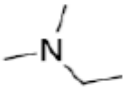
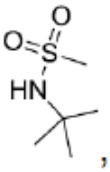
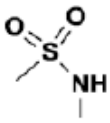
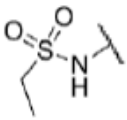
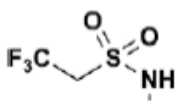
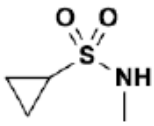
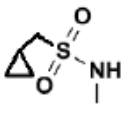
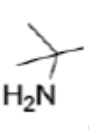
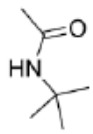
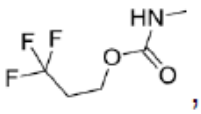
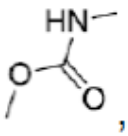
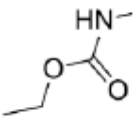
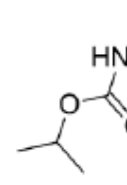
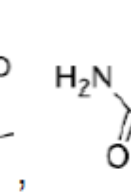
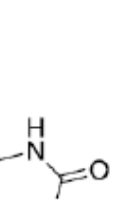
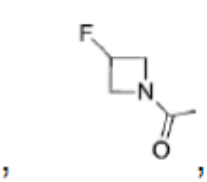
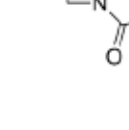
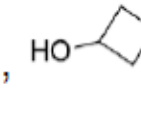
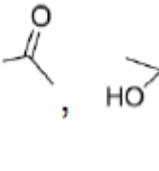
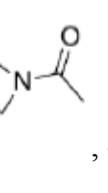
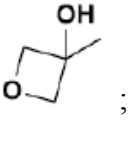
caracterizado porque:

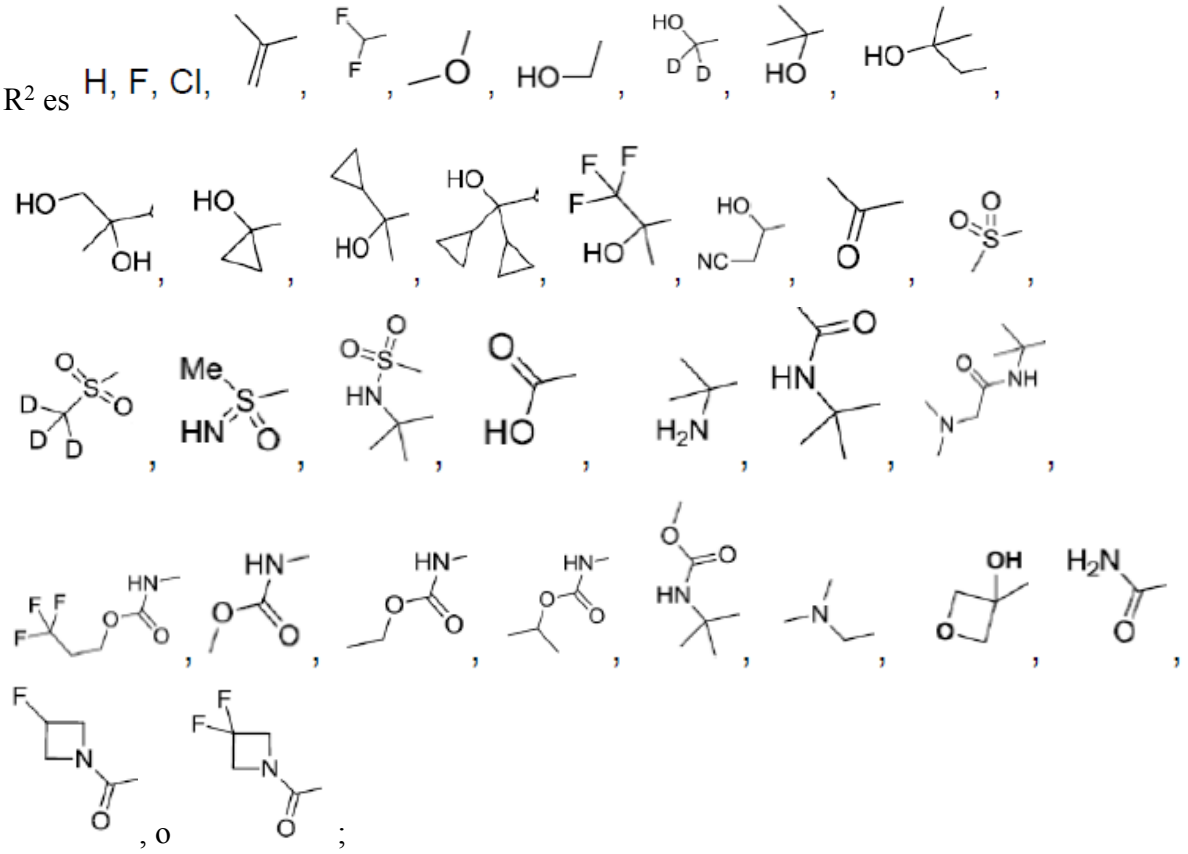
A es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ;

X es H,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ; o

Y es H,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , o  , ;

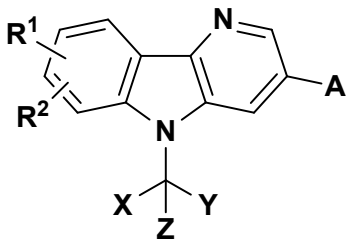
Z es H o D ;

R^1 es H, F, Br, Cl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , ;

R^2 es H, F, Cl, 

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

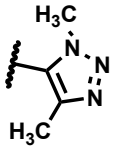
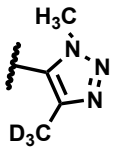
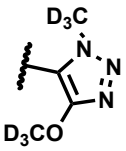
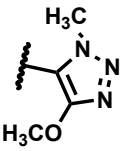
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula

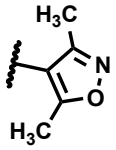
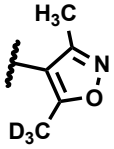
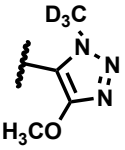


(II)

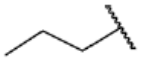
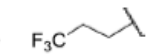
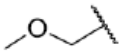
caracterizado porque:

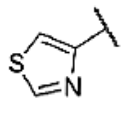
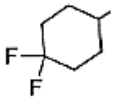
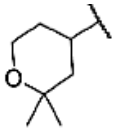
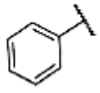
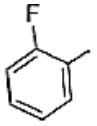
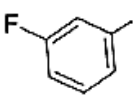
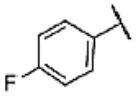
A es

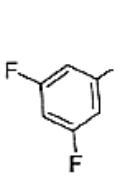
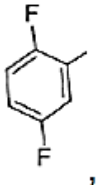
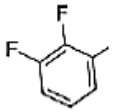
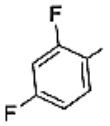
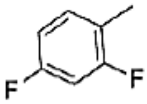
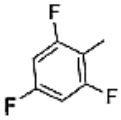
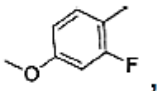





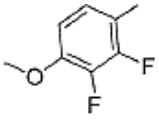
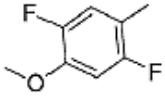
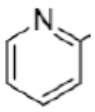




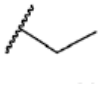
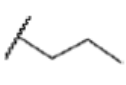
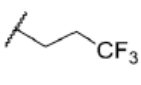
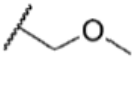
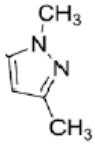
;

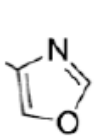
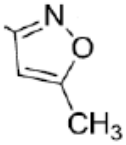
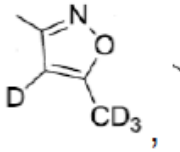
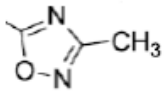
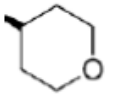
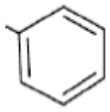
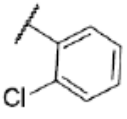
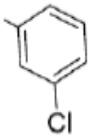
X es H,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

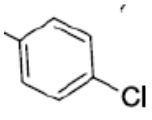
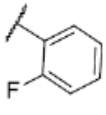
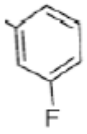
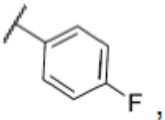
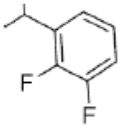
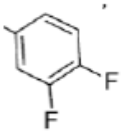
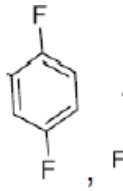
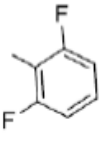
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

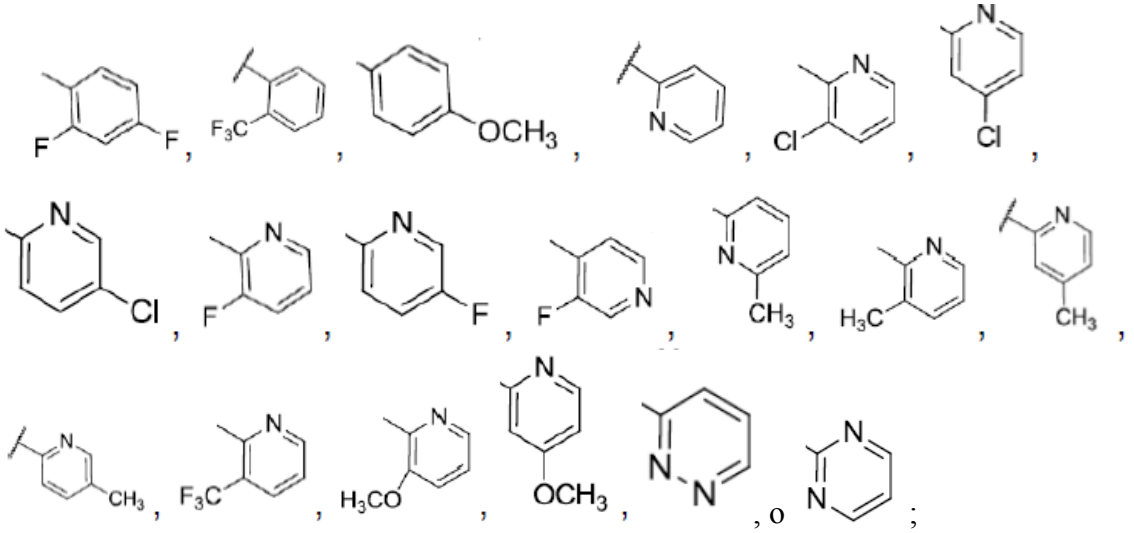
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  , , o  ;

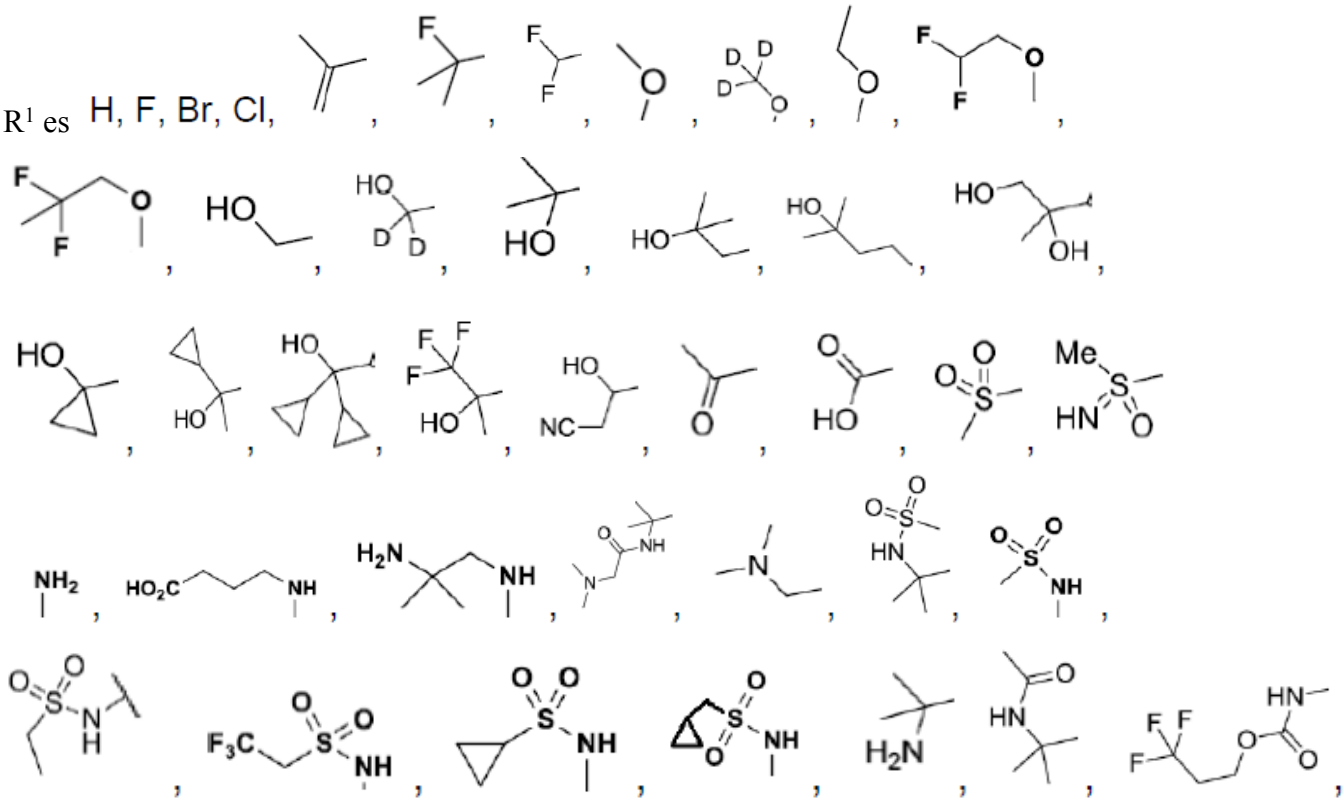
Y es H,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

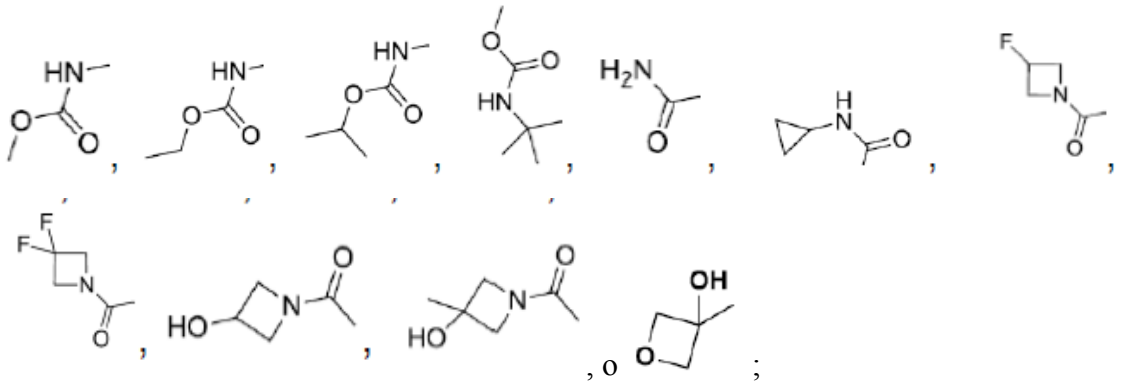
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

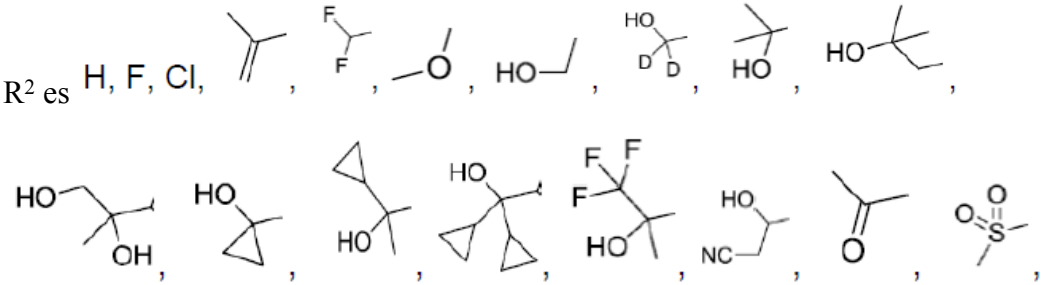
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



Z es H o D;

R[1] es H, F, Br, Cl, 


, o ;

R^2 es H, F, Cl, 
, o ;

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto caracterizado porque es seleccionado

de:

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-(1,1,1,7,7,7-hexafluoroheptan-4-il)-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(1S)-4,4,4-trifluoro-1-fenilbutil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

2-{3-[4-(hidroximetil)-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

5-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-7-metansulfonil-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

2-{5-[(S)-(4-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

(1R)-1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol,

2-{3-[5-($^2H_3$)metil-3-metil-1,2-oxazol-4-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol

2-{3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-[3-(4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-ol,

(1R)-1-ciclopropil-1-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]etan-1-ol,

2-{6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

(1S)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol,

(1R)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol,

2-{5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{8-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{6-fluoro-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(fenil)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{8-fluoro-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

(1R)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol,

2-{6-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{6-cloro-3-[4-($^{2}H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-[(R)-(4,4-difluorociclohexil)({9-fluoro-7-

metansulfonil-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-5-il})metil]-3-fluoropiridina,

(1S)-1-ciclopropil-1-{6-fluoro-5-[(S)-(2-fluorofenil)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}etan-1-ol,

2-{8-fluoro-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(5-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(3-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(4-cloropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)(3-fluoropiridin-2-il)metil]-6-fluoro-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{6-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{8-fluoro-5-[(3-fluoropiridin-2-il)(oxan-4-il)metil]-3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5H-pirido[3,2-

b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{3-[4-($^2H_3$)metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

2-{3-[4-metoxi-1-($^2H_3$)metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

5-{7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-metoxi-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-amina,

N-{2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}acetamida,

N-{2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}metansulfonamida,

N-{2-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-fluoro-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il]propan-2-il}carbamato de metilo,

5-{6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,

5-{9-fluoro-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

5-{6-metansulfonil-9-metoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,

N-[3-(dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-6-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-9-il]ciclopropansulfonamida,

5-{9-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol,

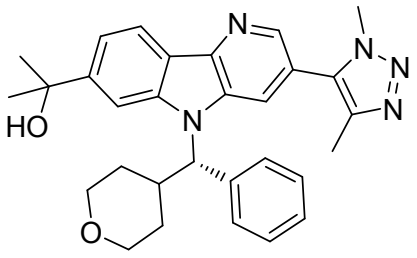
5-{9-metansulfonil-6,7-dimetoxi-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol,

5-{9-fluoro-7-metansulfonil-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-3-il}-4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol, o

2-{3-[4-($^2H_3$)metil-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il]-5-[(S)-oxan-4-il(fenil)metil]-5H-pirido[3,2-b]indol-7-il}propan-2-ol,

y/o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de la fórmula:



o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o mas potadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Baker & McKenzie S.A.S
NIT: 900.532.339-9

Av. 82 No. 10-62 Piso 6
Bogotá
Colombia

Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

Doctor
José Luis Salazar
Director de Nuevas Creaciones (C)
Superintendencia De Industria Y Comercio
E. S. D.

Referencia: Expediente No. **NC2016/0000100**
Solicitud de Patente de Invención titulada: "*Derivados del anillo 6-metansulfonil-5H,5aH,9aH-pirido[3,2-b]indol*"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 11132. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, dentro del término legal doy respuesta al auto expedido por ese Despacho:

1. Su Despacho hace las siguientes observaciones:

1.1. Claridad de las reivindicaciones

1.1.1. El examinador menciona que las reivindicaciones 1 y 2 no son claras debido a que el término "opcionalmente" no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. El examinador sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

1.1.2. De igual forma, afirma el examinador, las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas ya que abarcan una amplia variabilidad estructural dentro de los radicales propuestos para cada uno de los sustituyentes del grupo farmacofórico, de tal manera que la materia ejemplificada y ensayada no evidencia que todos los compuestos reivindicados sean una solución al

problema técnico planteado. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización acorde a los ejemplos de la misma.

1.2. Descripción

1.2.1. El examinador encontró que la descripción no es clara porque algunos de los ejemplos descritos no corresponden a la fórmula (II), como en el caso de los ejemplos 53, 108, 109, 112-116, 137, 138, 151, 160-163, 181-188, 193, 194, 196-202, 207-214, 216, 217, 219, 221,222, 225, 227, 229, 235, 236, 245, 246, 257-260, 268, 273-275, 312, 369 y 370 entre otros.

1.2.2. Igualmente, en concepto del examinador, la descripción no es clara porque algunos ejemplos no corresponden a los enantiómeros enunciados, como en el caso de los ejemplos 96-97 y 104-105, entre otros.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones correspondientes.

2. Respuesta a las observaciones presentadas

2.1 Claridad de las reivindicaciones

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 y solo con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud de patente, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones donde los radicales de la reivindicación 1 han sido drásticamente limitados. Se agregó las reivindicaciones 4 y 5 las cuales se encuentran totalmente sustentadas en la memoria descriptiva originalmente presentada. En particular el compuesto de la reivindicación 4 corresponde al ejemplo 54, el cual se encuentra en la página 181 de la memoria descriptiva originalmente presentada.

Con relación al término "opcionalmente", dicho término ya no aparece en el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta con este escrito.

De esta forma se da por superada las observación de claridad de las reivindicaciones.

2.2 Descripción

Frente a las observaciones enunciadas en el punto 1.2, la solicitante quisiera, de manera respetuosa, llamar la atención del Despacho frente a los ejemplos presentados en la memoria descriptiva de la presente invención. En efecto, los ejemplos señalados por el examinador sí corresponden al compuesto de Fórmula (II) y a los enantiómeros y por tanto encuentran soporte en la descripción. Para apoyar lo anterior, se adjunta nuevamente la memoria descriptiva en formato electrónico de Microsoft Word.

2.3 Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio, y al no haberse encontrado documentos que afecten el objeto de esta solicitud. Se puede concluir que la presente solicitud de patente cumple a cabalidad con los requisitos de claridad, novedad y nivel inventivo establecidos en la Decisión 486.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,

JUAN PABLO CONCHA
C.C. 80416654 de Bogotá
T.P. 80.677

Anexos:
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 5 reivindicaciones
- Memoria descriptiva en formato electrónico de Microsoft Word.
- Pago de examen de patentabilidad.

4669434-v1\BOGDMS