

Moduladores de PKC-theta

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos capaces de modular la actividad de fosforilación de PKC-theta. Dicha actividad de fosforilación puede ser inhibida por los compuestos descritos en el presente documento. La presente invención describe además la síntesis de los compuestos y sus usos como medicamentos en enfermedades o trastornos en los que la modulación de PKC-theta puede ser beneficiosa.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de diversos procesos de transducción de señales dentro de la célula (véase Hardie, G. y Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, CA: 1995).

- La relación entre la fosforilación anormal de proteínas y la enfermedad es bien conocida. En consecuencia, las proteínas quinasas son un grupo importante de dianas farmacológicas (véanse, por ejemplo, Cohen, Nature, vol. 1 (2002), págs. 309-315, Gaestel et al. Curr. Med. Chem, 2007, págs. 2214-2223; Grimminger et al. Nat. Rev. Drug Disc. vol. 9(12), 2010, págs. 956-970).

- La proteína quinasa C (en adelante PKC) es una familia de proteína específicas de serina y treonina. Los miembros de la familia PKC fosforilan una amplia variedad de proteínas diana y se sabe que participan en diversas vías de señalización celular. Cada miembro de la familia PKC tiene un perfil de expresión específico y se cree que cada uno desempeña una función distinta.

- Los miembros de la PKC se pueden clasificar en tres grupos. Grupo I (dependientes de Ca^{2+} y DAG (diacilglicerol): PKC- α , PKC- β I, PKC- β II y PKC- γ ; Grupo II (independientes de Ca^{2+}): PKC- δ (en adelante PKC-delta), PKC- ϵ , PKC- η (o PKC-eta) y PKC- θ (en adelante PKC-theta); Grupo III (independientes de Ca^{2+} y DAG): PKC- ι , PKC- ζ y PKC- μ (Brezar et al. 2015 Frontiers Immunol).

- 35 La expresión de la isoforma PKC-theta de PKC se enriquece en los linfocitos T y desempeña un papel importante en la activación de las células T desencadenada por el receptor de células T (TCR). PKC-theta envía señales a través de factores de transcripción, incluyendo NF- κ B, NFAT y AP-1, lo que conduce a la liberación de citoquinas como IL-2 e IFN-gamma y, posteriormente, a la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células T (Brezar et al. 2015 Front Immunol). A diferencia de los mecanismos bioinmunosupresores más amplios, incluyendo los

mostrados por los inhibidores de la calcineurina, la inhibición de PKC-theta ha demostrado un efecto selectivo sobre el sistema inmunológico (Brezar et al. 2015 Front Immunol 6:530). Las respuestas antivirales permanecen intactas en ratones que carecen de actividad PKC-theta (Zhang et al., Adv Pharm. 2013; 66: 267-31). En las células T reguladoras (Tregs), la señalización de PKC-theta no es absolutamente necesaria para su activación y función (Zhang et al. Adv Pharmacol. 2013; 66: 267-31). Los ratones *Prkcd*^{-/-} tienen una proporción reducida pero significativa de Tregs circulantes y las Tregs aisladas de ratones *Prkcd*^{-/-} conservan la actividad supresora (Gupta, et al., 2008). La inhibición farmacológica de PKC-theta protegió a las Treg de la inactivación por TNFα y mejoró la protección de los ratones contra la colitis inflamatoria (Zanin-Zhorov, et al., 2010). De hecho, se ha demostrado que PKC-theta es un regulador negativo de la función de las Tregs (Zhang et al., Adv Pharm. 2013; 66: 267-31).

En las enfermedades humanas, se han identificado asociaciones de los polimorfismos de nucleótido único (SNP) específicos del locus *Prkcd* con la diabetes tipo 1 (T1D), la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad celíaca mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS; Brezar et al. 2015 Front Immunol 6:530). Además, la inhibición farmacológica de PKCθ rescató la actividad defectuosa de las Tregs de pacientes con artritis reumatoide (Zanin-Zhorov, et al., Science, 2010, 328 (5976):372-6).2010).

La actividad de PKC-theta es de importancia crítica en las respuestas y la diferenciación de Th2 (enfermedad alérgica) y Th17 (enfermedad autoinmune) (Zhang et al., Adv Pharm., 2013; 66: 267-31). El ratón *Prkcd*^{-/-} está protegido en modelos Th2 de inflamación pulmonar alérgica e infección parasitaria. Del mismo modo, la falta de actividad de PKC-theta tiene un efecto protector en modelos de ratón controlados por Th17, como la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), la artritis inducida por adyuvantes y la colitis.

PKC-theta también está implicada en varios tipos de cáncer y en los eventos de señalización mediados por PKC-theta que controlan el inicio y la progresión del cáncer. En estos tipos de cáncer, la elevada expresión de PKC-theta conduce a una proliferación, migración e invasión celular aberrantes que dan lugar a un fenotipo maligno (Nicolle, A et al., Biomolecules, 2021, 11, 221). La inhibición de PKC-theta también puede beneficiar el tratamiento de los cánceres en los que se ha implicado PKC-theta.

Se conocen inhibidores de moléculas pequeñas de PKC-theta, por ejemplo, inhibidores basados en una estructura de pirazolopirimidina se describen en el documento WO 2011/139273, y el documento WO 2015/095679 describe inhibidores de PKC-theta basados en un núcleo de diaminopirimidina.

Hasta la fecha no existe ningún tratamiento médico eficaz y aprobado disponible que se base en la inhibición de PKC-theta, en gran parte debido a las dificultades para conseguir una

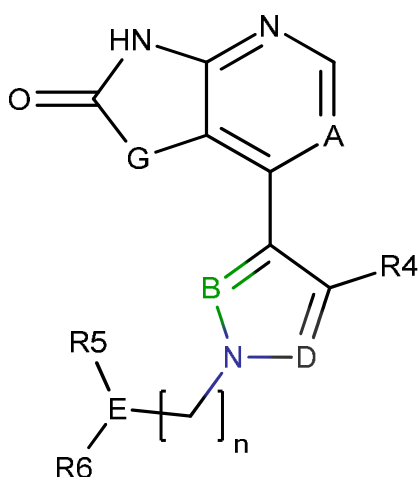
inhibición potente junto con una selectividad adecuada para la isoforma PKC-theta frente a otras isoformas, en particular PKC-delta de la familia PKC (Grupo 2), y otras quinasas.

La presente invención ha sido concebida teniendo en cuenta las observaciones anteriores.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I:



10

I

o una sal, solvato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, tautómero o forma isotópica farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de los mismos, o combinaciones de los mismos, en donde:

15 A se selecciona del grupo que consiste en: N y C-R^a, donde R^a se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3 y CN;

G se selecciona del grupo que consiste en: CR¹R², O y NR¹;

20 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3; cicloalquilo C3-7 (p. ej., CH₂^CPr), alcoxilo C1-3 (p. ej., OMe), cicloalcoxilo C2-6 (p. ej., O^CPr), alquil C2-6 alcoxi (p. ej., CH₂OMe), hidroxilo, alquil C1-3 hidroxilo (p. ej., CH₂OH), amino, alquil C1-3 amino (p. ej., CH₂NH₂), amino C1-4 alquilo (p. ej., NHMe o N(Me)₂), alquil C2-7 aminoalquilo (p. ej., CH₂NHMe o CH₂N (Me)₂) y haloalquilo C1-3; o

25 R¹ y R² juntos forman un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 3-5 miembros opcionalmente sustituido; en particular un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido; en donde en algunas modalidades el anillo espiro carbocíclico o heterocíclico no está sustituido; en otras modalidades el anillo espiro carbocíclico o heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-2, halógeno, haloalquilo C1-2, hidroxilo y alcoxi C1-2;

30

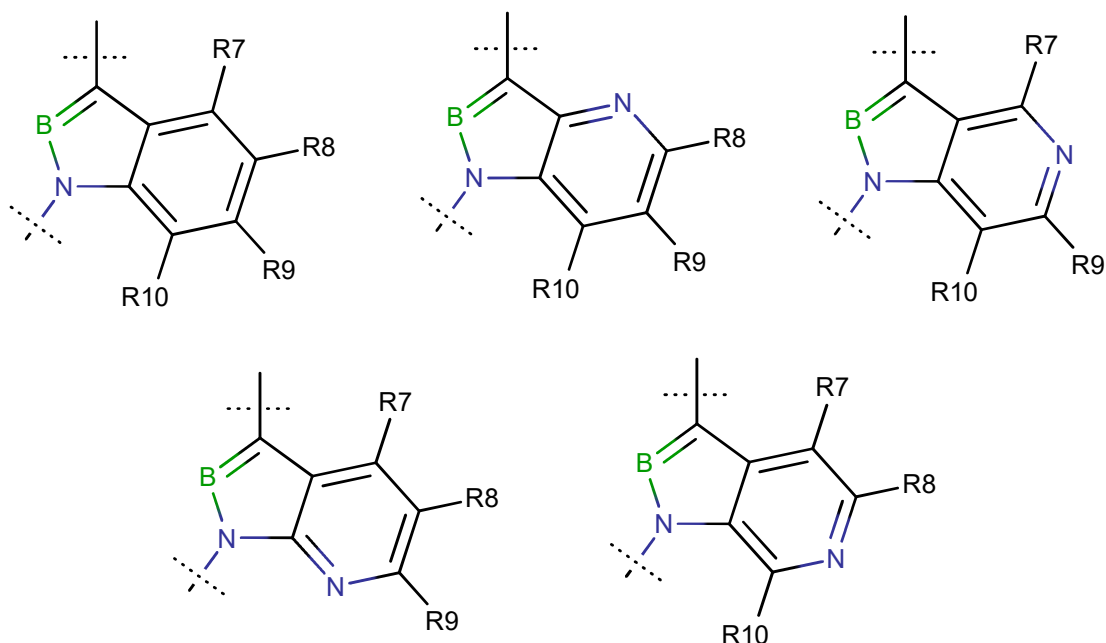
B se selecciona del grupo que consiste en: N, C-H y C-halógeno (p. ej., C-F, C-Cl, C-Br);

D se selecciona del grupo que consiste en: N y C-R3;

R3 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me, Et), halo C1-3 alquilo (p. ej., CF₂H, CF₃, CH₂FQ₃), alcoxilo C1-3 (p. ej., OMe), alquil C2-5 alcoxilo (p. ej., CH₂OMe) y halógeno (p. ej., F, Cl, Br); y

R4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, halo C1-3 alquilo (p. ej., CF₂H, CF₃, CH₂FQ₃), OMe y halógeno; o

en donde cuando D es C-R3, R3 y R4 se unen para formar un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene la estructura seleccionada del grupo que consiste en:



en donde:

R7 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno;

R8 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno;

R9 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo C1-3 alquilo (p. ej., CF₂H, CF₃, CH₂FQ₃) y halógeno;

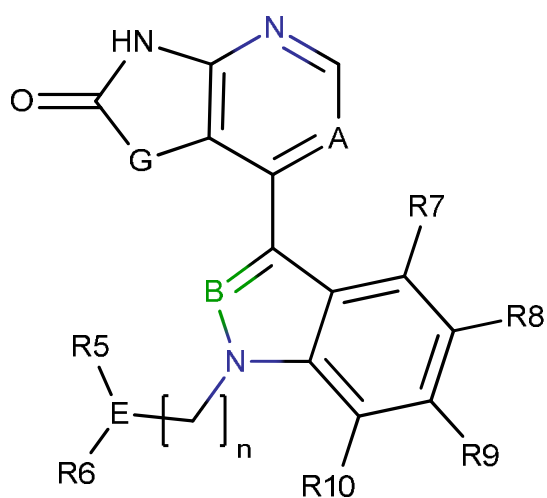
R10 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, halo C1-3 alquilo (p. ej., CF₂H, CF₃, CH₂FQ₃) y haloalcoxi C1-3 (p. ej., OCFH₂, OCF₂H, OCF₃); y en donde:

n se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;

E se selecciona del grupo que consiste en: C-H y CR^a, en donde R^a se selecciona entre halógeno, alquilo C1-3, alquil C1-3 hidroxilo (p. ej., CH₂OH), halo C1-3 alquilo (p. ej., CH₂F), alquil C2-6 alcoxilo (p. ej., CH₂OMe) y alquil C2-4 nitrilo (p. ej., CH₂NC);

R5 y R6 se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido, opcionalmente puenteado, de 4-8 miembros, cuando sea adecuado de 5-7 miembros.

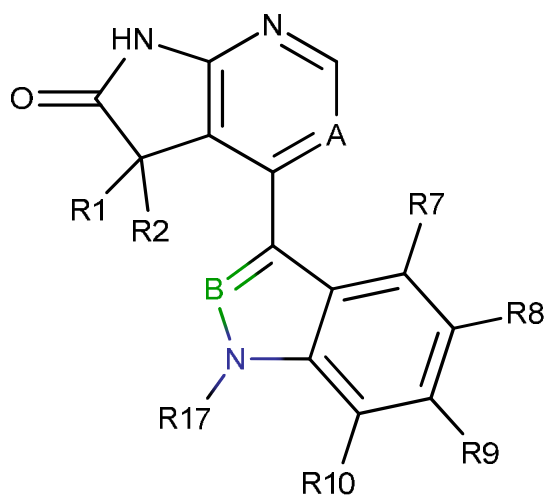
En algunas modalidades, el compuesto según la divulgación tiene la Fórmula estructural II:



5

II

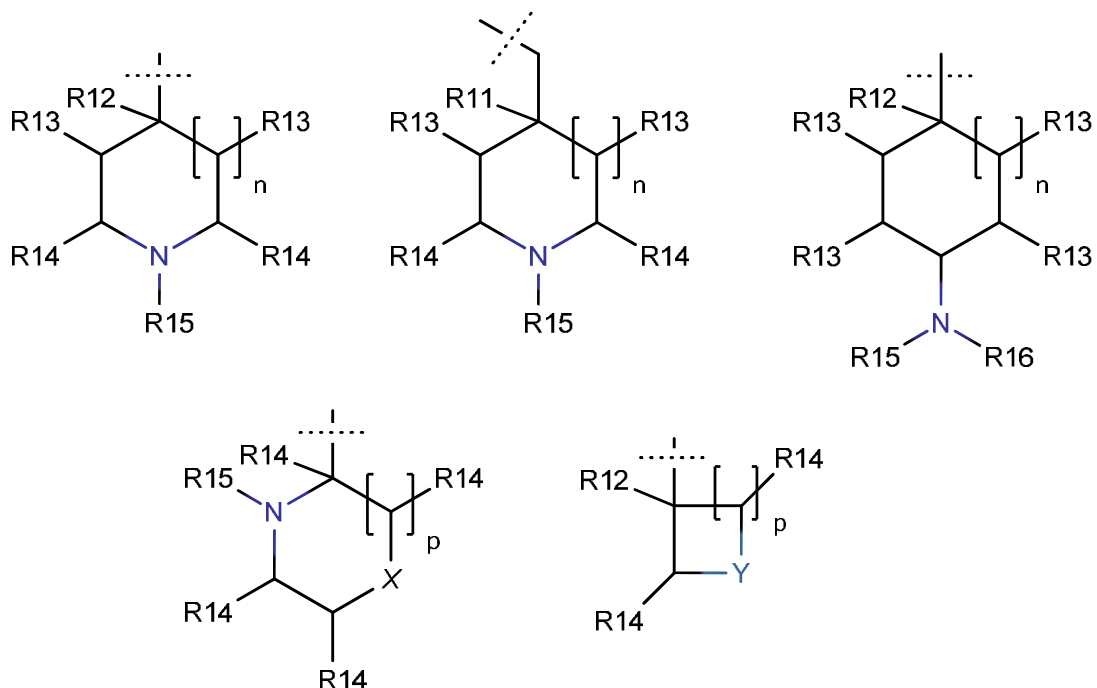
En algunas modalidades, el compuesto según la divulgación tiene la Fórmula estructural IIa:



10

IIa

en donde R17 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

R11 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo C1-2;

R12 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, haloalquilo C1-3, alquil C1-3 hidroxilo y alquil C1-2 nitrilo;

R13 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo C1-2;

R14 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-2;

R15 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-2;

R16 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, haloalquilo C1-3, alquil C1-3 hidroxilo y alquil C1-3 alcoxilo;

n se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;

p se selecciona del grupo que consiste en: 2 y 2;

X se selecciona del grupo que consiste en: CH₂ y O;

Y se selecciona del grupo que consiste en: CH₂, O, NH y NMe.

15

En algunas modalidades:

R1 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, Me, Et, OMe, OEt, OH, NH₂, NHMe y NHEt;

R2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, Me y Et; o

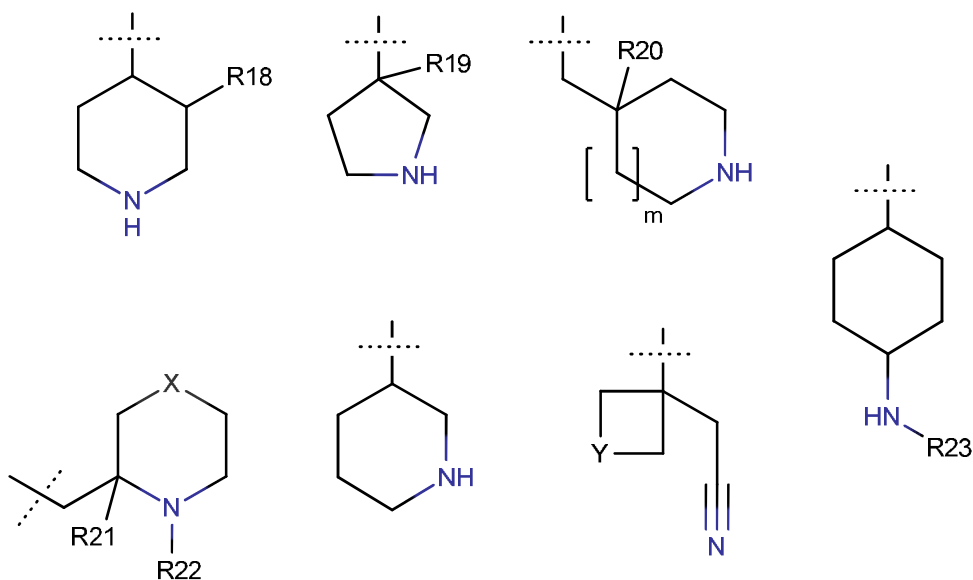
R1 y R2 juntos forman un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 3-5 miembros opcionalmente sustituido; en particular un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido; en donde en algunas modalidades el anillo espiro carbocíclico o heterocíclico no está sustituido; en otras modalidades el anillo espiro carbocíclico

o heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-2, halógeno, haloalquilo C1-2, hidroxilo y alcoxilo C1-2;

A se selecciona del grupo que consiste en: C-H, C-F, C-Cl y C-Br;

B se selecciona del grupo que consiste en: N, C-H, C-F, C-Cl y C-Br;

5 R17 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

10 R18 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno;

R19 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, haloalquilo C1-3, alquil C1-3 hidroxilo;

m se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;

R20 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno;

15 X se selecciona del grupo que consiste en: CH₂ y O;

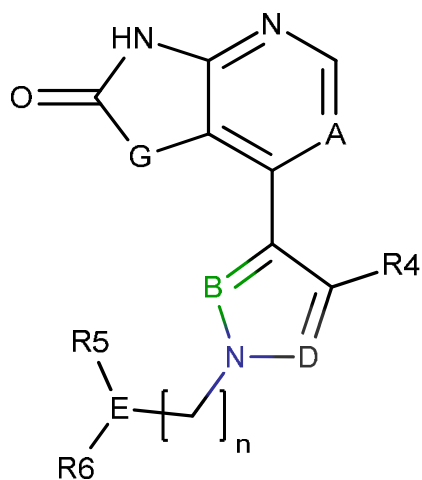
R21 y R22 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-3;

Y se selecciona del grupo que consiste en: CH₂, O y NH;

R23 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, haloalquilo C1-3.

20

En algunas modalidades, el compuesto según la divulgación tiene la Fórmula estructural III:



III

5

en donde:

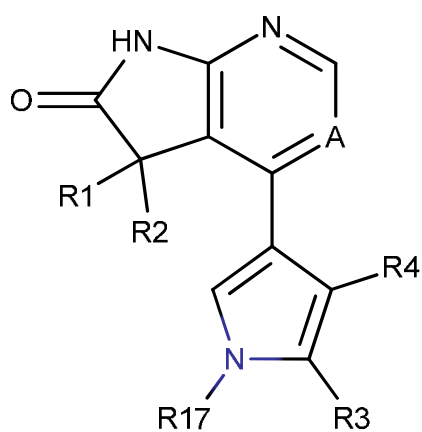
D se selecciona del grupo que consiste en: N, C-H y C-R3;

R3 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C1-3, alquil C2-5 alcoxi, haloalquilo C1-3 y halógeno;

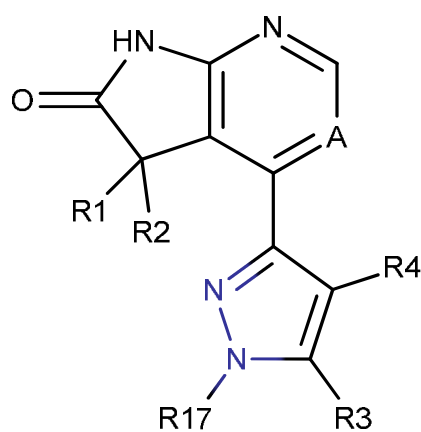
10 R4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, alquil C2-5 alcoxi, haloalquilo C1-3 y halógeno.

En algunas modalidades, el compuesto según la divulgación tiene la Fórmula estructural IIIa, IIIb o IIIc:

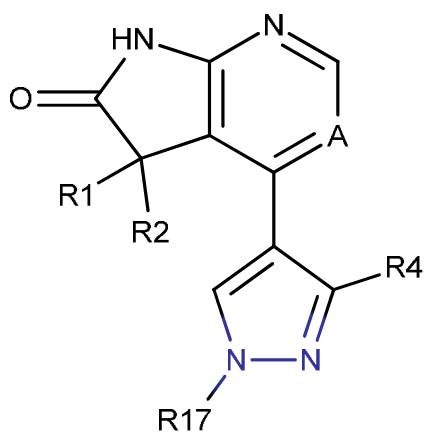
15



IIIa



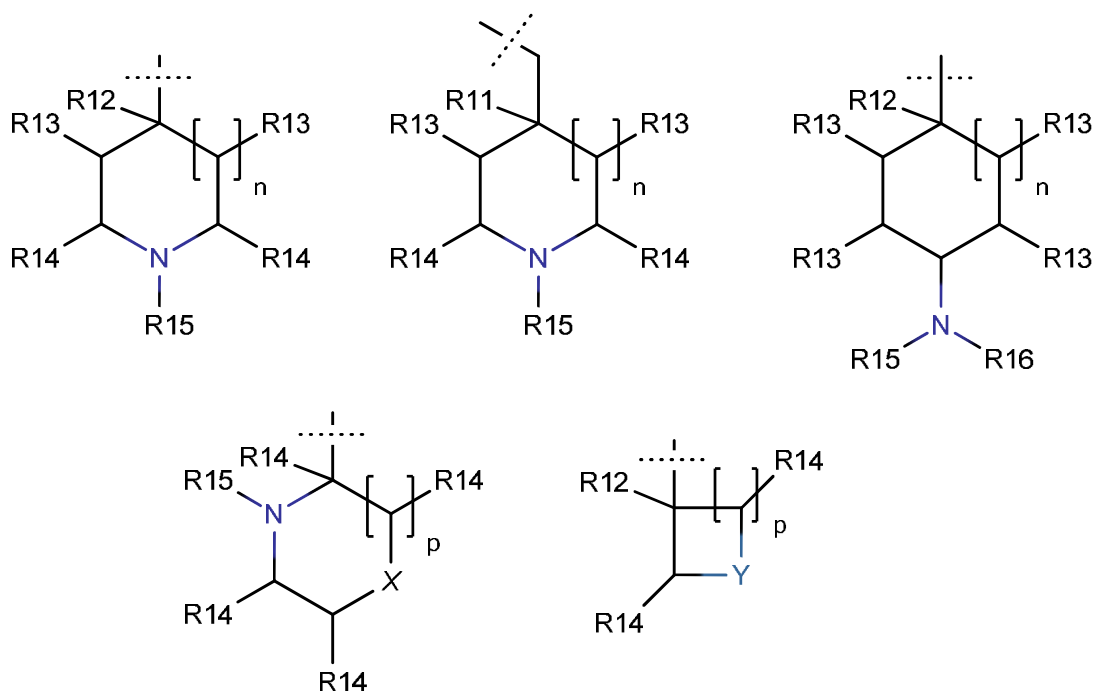
IIIb



IIIc

en donde:

- 5 R17 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

- R11 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo C1-2;
 R12 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, haloalquilo C1-3, alquil C1-3 hidroxilo y alquil C1-2 nitrilo;
 10 R13 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo C1-2;
 R14 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-2;
 R15 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-2;
 R16 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, haloalquilo C1-3, alquil C1-3 hidroxilo y alquil C1-3 alcoxilo;
 15 n se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;

p se selecciona del grupo que consiste en: 2 y 2;

X se selecciona del grupo que consiste en: CH₂ y O;

Y se selecciona del grupo que consiste en: CH₂, O, NH y NMe.

5 En algunas modalidades:

R1 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, Me, Et, OMe, OH, NH₂ y NHMe;

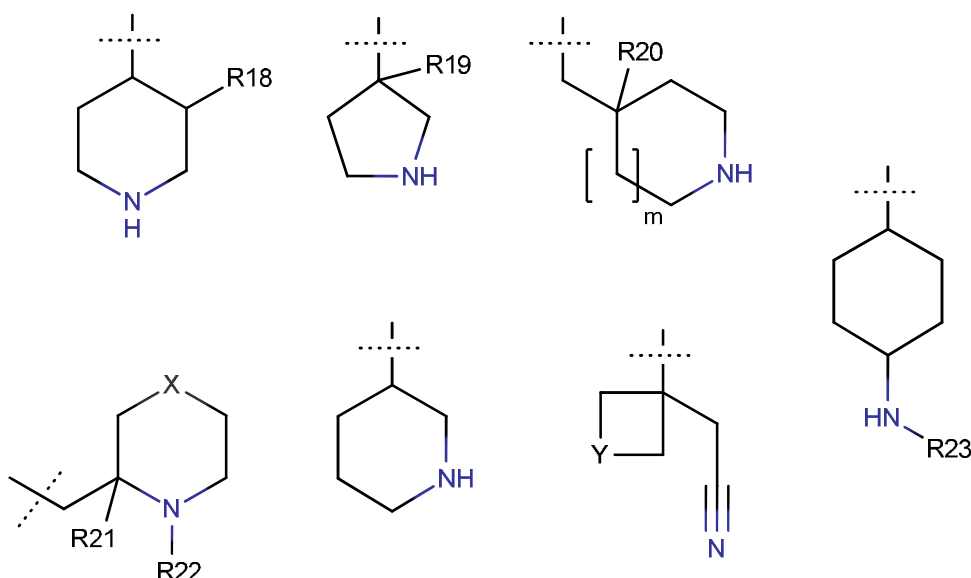
R2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, Me y Et; o

R1 y R2 juntos forman un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 3-5 miembros

10 opcionalmente sustituido;

A se selecciona del grupo que consiste en: C-H, C-F, C-Cl y C-Br;

R17 se selecciona del grupo que consiste en:



15 en donde:

R18 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno;

R19 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, haloalquilo C1-3, alquilo C1-3 e hidroxilo;

m se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;

20 R20 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno;

X se selecciona del grupo que consiste en: CH₂ y O;

R21 y R22 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-3;

Y se selecciona del grupo que consiste en: CH₂, O y NH;

25 R23 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 y haloalquilo C1-

3.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente divulgación o una sal, solvato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, tautómero o forma isotópica farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de los mismos, o combinaciones de los mismos, y uno o más
5 vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto según la presente divulgación o la composición farmacéutica según la presente divulgación para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado entre trastornos autoinmunes y/o enfermedades
10 inflamatorias y/o enfermedades oncológicas y/o cánceres y/o infección y replicación del VIH. Según sea adecuado, el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis atópica.

En algunas modalidades, el compuesto o la composición farmacéutica para uso según la
15 presente divulgación es un inhibidor de PKC-theta.

En algunas modalidades, el uso es en un método que comprende administrar el compuesto por vía oral, tópica, por inhalación, por administración intranasal o sistémicamente por inyección intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. En algunas modalidades, el uso es en
20 un método que comprende administrar el compuesto según la presente divulgación en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, la administración comprende administrar el compuesto según la presente divulgación de forma simultánea, secuencial o por separado de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En algunas modalidades, el uso comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto según la presente divulgación, en donde la cantidad eficaz es entre
25 aproximadamente 5 nM y aproximadamente 10 nM en la sangre del sujeto.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar o prevenir trastornos mediados por PKC-theta, o una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de una quinasa, por ejemplo, PKC-theta. En algunas modalidades, la enfermedad puede ser una enfermedad asociada con autoinmunidad, enfermedad inflamatoria, cáncer y/o enfermedad oncológica y/o cánceres y/o infección y replicación del VIH (en particular trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatorias) en un sujeto que lo necesite. Según sea adecuado, el trastorno o
30 enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis atópica.

En algunas modalidades, el método comprende administrar un compuesto según la presente divulgación o una composición farmacéutica según la presente divulgación. Según sea

adecuado, el compuesto es, o la composición farmacéutica comprende, un inhibidor de PKC-theta.

El algunas modalidades, el método que comprende administrar el compuesto o la composición farmacéutica por vía oral, tópica, por inhalación, por administración intranasal o sistémicamente por inyección intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. En algunas modalidades, el método comprende administrar el compuesto según la presente divulgación o la composición farmacéutica según la presente divulgación en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, la administración comprende administrar el compuesto según la presente divulgación o la composición farmacéutica según la presente divulgación de forma simultánea, secuencial o por separado de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En algunas modalidades, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto según la presente divulgación, en donde la cantidad eficaz es entre aproximadamente 5 nM y aproximadamente 10 nM en la sangre del sujeto.

Dentro del alcance de la presente solicitud, se pretende expresamente que los diversos aspectos, modalidades, ejemplos y alternativas expuestos en los párrafos anteriores, en las reivindicaciones y/o en la siguiente descripción y dibujos, y en particular las características individuales de los mismos, se puedan tomar independientemente o en cualquier combinación. Es decir, todas las modalidades y/o características de cualquier modalidad se pueden combinar de cualquier manera y/o combinación, a menos que dichas características sean incompatibles. Más particularmente, se pretende específicamente que cualquier modalidad de cualquier aspecto pueda formar una modalidad de cualquier otro aspecto, y todas estas combinaciones se contemplan dentro del alcance de la invención. El solicitante se reserva el derecho a modificar cualquier reivindicación originalmente presentada o a presentar cualquier reivindicación nueva, incluyendo el derecho a modificar cualquier reivindicación originalmente presentada para que dependa de y/o incorpore cualquier característica de cualquier otra reivindicación aunque no se haya reivindicado originalmente de esa manera.

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el presente documento se describen compuestos y composiciones (p. ej., moléculas orgánicas, herramientas de investigación, formulaciones farmacéuticas y productos terapéuticos); usos de los compuestos y composiciones de la divulgación (*in vitro* e *in vivo*); así como los métodos correspondientes, ya sean diagnósticos, terapéuticos o para aplicaciones de investigación. También se describen la síntesis química y las pruebas biológicas de los compuestos de la divulgación. Beneficiosamente, los compuestos, composiciones, usos y métodos tienen utilidad en la investigación sobre y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos en animales, tales como humanos. Las enfermedades o trastornos que se pueden beneficiar de

40

la modulación de PKC-theta incluyen, por ejemplo, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, cáncer y/o enfermedades oncológicas y/o infección y replicación del VIH, tales como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la psoriasis, el asma, la dermatitis atópica y la enfermedad de Crohn.

5

Los compuestos pueden también o alternativamente ser útiles como moléculas guía para la selección, cribado y desarrollo de otros derivados que puedan tener una o más propiedades beneficiosas mejoradas, según se desee. Dicha selección y cribado adicionales se pueden llevar a cabo usando el algoritmo evolutivo computacional patentado descrito, p. ej., en la solicitud de patente publicada anteriormente por el solicitante, WO 2011/061548, que se incorpora al presente documento en su totalidad a manera de referencia.

La divulgación también comprende sales, solvatos y derivados funcionales de los compuestos descritos en el presente documento. Estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos que pueden beneficiarse de la modulación de PKC-theta, tales como los trastornos autoinmunes, las enfermedades inflamatorias, los cánceres y/o las enfermedades oncológicas y/o la infección y replicación del VIH identificados en el presente documento.

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia (p. ej., en química orgánica, física o teórica, bioquímica y biología molecular).

A menos que se indique lo contrario, la práctica de la presente invención emplea técnicas convencionales en química y métodos químicos, bioquímica, biología molecular, formulación farmacéutica y regímenes de administración y tratamiento para pacientes que están dentro de las capacidades de una persona normalmente versada en la materia. Dichas técnicas también se describen en la literatura citada en el presente documento. Todos los documentos citados en esta divulgación se incorporan en el presente documento en su totalidad a manera de referencia.

Antes de exponer la descripción detallada de la invención, se proporcionan una serie de definiciones que ayudarán a la comprensión de la divulgación.

De acuerdo con la presente divulgación, los términos “molécula” o “moléculas” se usan indistintamente con los términos “compuesto” o “compuestos” y, a veces, el término “estructura química”. El término “medicamento” o “fármaco” se utiliza normalmente en el contexto de un producto farmacéutico, una composición farmacéutica, un fármaco/medicamento o similar, que tiene una actividad fisiológica o *in vitro* conocida o prevista de importancia médica; sin embargo, dichas características y cualidades no se excluyen en una molécula o compuesto de la divulgación. Por lo tanto, el término “medicamento” se usa indistintamente con los términos y frases alternativos “(agente) terapéutico”, “(agente) farmacéutico” y “(agente) activo”. Los

agentes terapéuticos de acuerdo con la divulgación también abarcan composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la divulgación.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la divulgación también están incluidos en el
5 alcance de la divulgación. El término “profármaco” se refiere a un compuesto (p. ej., un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de la divulgación o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación se puede producir por diversos mecanismos (p. ej., por procesos metabólicos o químicos), como por hidrólisis de un enlace hidrolizable, por ejemplo en la sangre (véanse Higuchi & Stella (1987),
10 “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; (1987), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press). Por lo tanto, las composiciones y medicamentos de la divulgación pueden comprender profármacos de los compuestos de la divulgación. En algunos aspectos y modalidades, los compuestos de la divulgación son en sí mismos profármacos que se pueden
15 metabolizar *in vivo* para dar el compuesto terapéuticamente eficaz.

La invención también incluye diversas formas deuteradas de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas divulgadas en el presente documento, incluyendo las Fórmulas (I), (II) o (III) (incluyendo las fórmulas subgenéricas correspondientes definidas en el presente documento),
20 respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o una forma tautomérica correspondiente de las mismas (incluyendo las fórmulas subgenéricas definidas anteriormente) de la presente invención. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono se puede sustituir independientemente por un átomo de deuterio. Una persona normalmente versada en la materia sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas divulgadas en el presente documento, incluyendo las Fórmulas (I), (II) o (III) (incluyendo las fórmulas subgenéricas correspondientes definidas en el presente documento),
25 respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o una forma tautomérica correspondiente de las mismas (incluyendo las fórmulas subgenéricas definidas anteriormente) de la presente invención. Por ejemplo, es posible preparar materiales deuterados, tales como grupos alquilo, mediante técnicas convencionales (véase, por ejemplo: metil-d3-amina disponible en Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, Cat. Nro. 489.689-2).
30

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los descritos en cualquiera de las Fórmulas divulgadas en el presente documento, incluyendo
35 las Fórmulas (I), (II) o (III) (incluyendo las fórmulas subgenéricas correspondientes definidas en el presente documento), respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o una forma tautomérica correspondiente de las mismas (incluyendo las fórmulas subgenéricas definidas anteriormente) de la presente invención, pero por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa
40 atómica o el número de masa que se encuentra más comúnmente en la naturaleza. Ejemplos

de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I o ^{125}I . Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos a los que se han incorporado isótopos radiactivos como ^3H o ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en la PET (tomografía por emisión de positrones).

En el contexto de la presente divulgación, los términos “individuo”, “sujeto” o “paciente” se usan indistintamente para indicar un animal que puede padecer una afección médica (patológica) y que puede responder a una molécula, fármaco, tratamiento médico o régimen de tratamiento terapéutico de la divulgación. Según sea adecuado, el animal puede ser un mamífero, tal como un ser humano, una vaca, una oveja, un cerdo, un perro, un gato, un murciélago, un ratón o una rata. En particular, el sujeto puede ser un ser humano.

El término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado monovalente, opcionalmente sustituido. Cualquier número de átomos de carbono puede estar presente, pero normalmente el número de átomos de carbono en el grupo alquilo puede ser de 1 a 20 aproximadamente, de 1 a 12 aproximadamente, de 1 a 6 aproximadamente o de 1 a 4 aproximadamente. Se suele indicar el número de átomos de carbono, por ejemplo, un alquilo C_{1-12} (o alquilo C_{1-12}) se refiere a cualquier grupo alquilo que contenga de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Un grupo alquilo puede ser de cadena recta (es decir, lineal), de cadena ramificada o cíclico. Por “alquilo inferior” se entiende un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, y puede tener de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 2 átomos de carbono. Así, ejemplos representativos de radicales alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo (C_5H_{11}), sec-butilo, terc-butilo, sec-amilo, terc-pentilo, 2-etilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. Por “alquilo superior” se entienden los alquilos de 7 carbonos o más, incluyendo el n-heptilo, el n-octilo, el n-nonilo, el n-decilo, el n-dodecilo, el n-tetradecilo, el n-hexadecilo, el n-octadecilo, el n-eicosilo y similares, junto con sus variantes ramificadas. Una cadena de carbono lineal de, por ejemplo, 4 a 6 carbonos, se refiere entonces a la longitud de la cadena sin incluir los carbonos que residen en una rama, mientras que en una cadena ramificada se referiría al número total. Los sustituyentes opcionales para los alquilos y otros grupos se describen a continuación.

El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno (unidos a un carbono o heteroátomo) se reemplazan por una selección del grupo indicado de sustituyentes, siempre y cuando no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes.

El grupo puede estar opcionalmente sustituido con determinados sustituyentes en posiciones que no interfieran significativamente en la preparación de compuestos que estén dentro del alcance de la presente invención y entendiéndose que la sustitución o sustituciones no afectan negativamente de forma significativa a la actividad biológica o a la estabilidad estructural del compuesto. Las combinaciones de sustituyentes solo están permitidas si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por “compuesto estable” o “estructura estable” se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y/o formulación en un agente terapéutico eficaz. Por “opcionalmente sustituido” se entiende que el grupo en cuestión no está sustituido o que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con uno de los grupos, radicales o fracciones sustituyentes especificados.

Todo radical/grupo/fracción descrito en el presente documento que pueda estar sustituido (u opcionalmente sustituido) puede estar sustituido con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro o cinco) sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes designado. Así, los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo: halógeno (o “halo”, p. ej., F, Cl y Br), hidroxilo (-OH), amino o aminilo (-NH₂), tiol (-SH), ciano (-CN), alquilo (inferior), alcoxi (inferior), alqueno (inferior), alquino (inferior), aril, heteroarilo, alquiltio (inferior), oxo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro (-NO₂), fosfato, azido (-N₃), alcocarbonilo, carboxi, alquilcarboxi, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, tioalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, a menos que se indique lo contrario. Alternativamente, cuando los sustituyentes están en un arilo u otro sistema de anillo cíclico, dos átomos adyacentes pueden estar sustituidos con un grupo metilendioxi o etilendioxi. Más adecuadamente, los sustituyentes se seleccionan entre: halógeno, hidroxilo, amino, tiol, ciano, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), alqueno(C₁-C₆), alquino(C₁-C₆), arilo, arilalquilo(C₁-C₆), arilalcoxi(C₁-C₆), heteroarilo, alquiltio(C₁-C₆), oxo, haloalquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), nitro, fosfato, azido, alcocarbonilo(C₁-C₆), carboxi, alquilcarboxi(C₁-C₆), alquilamino(C₁-C₆), dialquilamino(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₆), alquilamino(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), dialquilamino(C₁-C₆)alquilo(C₁-C₆), tioalquilo(C₁-C₆), alquilsulfonilo(C₁-C₆), arilsulfinilo, alquilaminosulfonilo(C₁-C₆), arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino(C₁-C₆), arilsulfonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo(C₁-C₆), dialquilcarbamoilo (C₁-C₆), arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino(C₁-C₆), arilcarbonilamino, cicloalquilo(C₁-C₆) y heterocicloalquilo. Aún más adecuadamente, los sustituyentes se seleccionan entre uno o más de: fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), arilo(C₅-C₆), un heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo(C₄-C₆), un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, ciano, alquiltio(C₁-C₆), amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -OC(O)-alquilo(C₁-C₆), -OC(O)-arilo(C₅-C₆), -OC(O)-cicloalquilo(C₁-C₆), carboxi y -C(O)O-alquilo(C₁-C₆). Más adecuadamente, los sustituyentes se seleccionan entre uno o más de los siguientes: fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, alquilo(C₁-

C₆) y alcoxi(C₁-C₆), en donde el alquilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más cloros. Los sustituyentes particularmente preferidos son: cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi.

5 El término “halo” o “halógeno” se refiere a un radical halógeno monovalente elegido entre cloro, bromo, yodo y fluoro. Un compuesto “halogenado” es un compuesto sustituido con uno o más sustituyentes halo. Los grupos halo preferidos son F, Cl y Br, y el más preferido es F.

10 Cuando se usa en el presente documento, el término “independientemente”, en referencia a la sustitución de una fracción parental con uno o más sustituyentes, significa que la fracción parental se puede sustituir con cualquiera de los sustituyentes enumerados, ya sea individualmente o en combinación, y se puede usar cualquier número de sustituyentes químicamente posibles. En cualquiera de las modalidades, cuando un grupo está sustituido, puede contener hasta 5, hasta 4, hasta 3 o 1 y 2 sustituyentes. Como ejemplo no limitativo, los sustituyentes útiles incluyen: fenilo o piridina, sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes alquilo inferior, alcoxi inferior o halo, tales como: clorofenilo, diclorofenilo, tricl

15 triclорofenilo, tolilo, xililo, 2-cloro-3-metilfenilo, 2,3-dicloro- 4-metilfenilo, etc.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquileo” o “alquilenilo” significa un grupo difuncional obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo como se definió anteriormente. Ejemplos no limitativos de alquileo incluyen metileno, etileno y propileno. Por “alquileo inferior” se entiende un alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, y puede ser recto o ramificado. Los grupos alquileo están opcionalmente sustituidos.

25 El término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarbonado alifático insaturado monovalente, opcionalmente sustituido. Por lo tanto, un alquenilo tiene al menos un doble enlace carbono-carbono (C=C). Se puede indicar el número de átomos de carbono del grupo alquenilo, por ejemplo de 2 a aproximadamente 20. Por ejemplo, un alquenilo C₂-12 (o alquenilo C₂₋₁₂) se refiere a un grupo alquenilo que contiene de 2 a 12 átomos de carbono en la estructura. Los grupos alquenilo pueden ser de cadena recta (es decir, lineal), de cadena ramificada o cíclicos. Por “alquenilo inferior” se entiende un alquenilo de 1 a 6 átomos de carbono, y puede tener de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos representativos de radicales alquenilo inferior incluyen etenilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, isopropenilo, isobutenilo, y similares. Alquenilo superior se refiere a alquenos de siete carbonos o más, tales como 1-heptenilo, 1-octenilo, 1-nonenilo, 1-decenilo, 1-dodecenilo, 1-tetradecenilo, 1-hexadecenilo, 1-octadecenilo, 1-eicosenilo y similares, junto con variaciones ramificadas de los mismos. Los sustituyentes opcionales incluidos se describen en otro lugar.

30

35

Por “alquenileno” se entiende un grupo difuncional obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno de un grupo alquenilo como se definió anteriormente. Ejemplos no limitativos de alquenileno incluyen $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ y $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$.

- 5 Los términos “alquinilo” y “alquinilo inferior” se definen de forma similar al término “alquenilo”, excepto que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término “alcoxi” se refiere a un radical monovalente de la fórmula $\text{RO}-$, donde R es cualquier alquilo, alquenilo o alquinilo tal como se define en el presente documento. Los grupos alcoxi
10 pueden estar opcionalmente sustituidos con cualquiera de los sustituyentes opcionales descritos en el presente documento. Un “alcoxi inferior” tiene la fórmula $\text{RO}-$, donde el grupo R es un alquilo, alquenilo o alquinilo inferior. Radicales alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, amiloxi, sec-butoxi, terc-butoxi, terc-pentiloxi, y similares. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi y etoxi.

15

El término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical carbocíclico aromático sustituido o no sustituido que contiene de 5 a aproximadamente 15 átomos de carbono; y preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono. Un grupo arilo puede tener solo un anillo de carbono individual, o puede comprender uno o más anillos fusionados en los que al menos
20 un anillo es de naturaleza aromática. Un “fenilo” es un radical formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un anillo de benceno, y puede estar sustituido o sin sustituir. Por lo tanto, un grupo “fenoxi” es un radical de la fórmula $\text{RO}-$, en donde R es un radical fenilo. “Bencilo” es un radical de la fórmula R-CH_2- , en donde R es fenilo, y “benciloxi” es un radical de la fórmula $\text{RO}-$, en donde R es bencilo. Ejemplos no limitativos de radicales arilo incluyen, fenilo,
25 naftilo, bencilo, bifenilo, furanilo, piridinilo, indanilo, antraquinolilo, tetrahidronaftilo, un radical de ácido benzoico, un radical de ácido furano-2-carboxílico, y similares.

Un grupo “heteroarilo” se define en el presente documento como un grupo “arilo” sustituido o no sustituido en el que uno o más átomos de carbono de la estructura de anillo se han sustituido
30 con un heteroátomo, como nitrógeno, oxígeno o azufre. Generalmente, el grupo heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos. Un heteroátomo preferido es N. Grupos heteroarilo ejemplares incluyen: furano, benzofurano, isobenzofurano, pirrol, indol, isoindol, tiofeno, benzotiofeno, benzo[c]tiofeno, imidazol, bencimidazol, purina, pirazol, indazol, oxazol, benzoxazol, isoxazol, benzisoxazol, tiazol, benzotiazol, piridina, quinoleína, isoquinolina,
35 pirazina, quinoxalina, acridina, pirimidina, quinazolina, piridazina y cinolina.

Los términos “heterociclo” o “grupo heterocíclico” usados en el presente documento se refieren a un radical monovalente de entre aproximadamente 4 a aproximadamente 15 átomos en el anillo, preferiblemente 4, 5 o 6,7 miembros en el anillo. Generalmente, el grupo heterocíclico
40 contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno,

oxígeno y azufre. Un heteroátomo preferido es N. Un grupo heterocíclico puede tener solo un anillo individual o puede comprender uno o más anillos fusionados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Puede estar completamente saturado o parcialmente saturado y puede estar sustituido o no sustituido como en el caso de los grupos arilo y heteroarilo. Ejemplos

5 representativos de heterociclos insaturados de 5 miembros con un solo heteroátomo incluyen 2- o 3-pirrolilo, 2- o 3-furanilo y 2- o 3-tiofenilo. Los radicales parcialmente saturados o totalmente saturados correspondientes incluyen 3-pirrolin-2-ilo, 2- o 3-pirrolindinilo, 2- o 3-tetrahidrofuranilo y 2- o 3-tetrahidrotiofenilo. Radicales heterocíclicos insaturados de 5 miembros representativos que tienen dos heteroátomos incluyen imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y similares.

10 También se incluyen los radicales totalmente saturados y parcialmente saturados correspondientes. Ejemplos representativos de heterociclos insaturados de 6 miembros con un solo heteroátomo incluyen 2-, 3- o 4-piridinilo, 2H-piranilo y 4H-prianilo. Los radicales parcialmente saturados o totalmente saturados correspondientes incluyen 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-tetrahidropiranilo y similares. Radicales heterocíclicos insaturados de 6 miembros

15 representativos que tienen dos heteroátomos incluyen 3- o 4-piridazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, morfolino, y similares. También se incluyen los radicales totalmente saturados y parcialmente saturados correspondientes, p. ej., 2-piperazina. El radical heterocíclico se une a través de un átomo de carbono o heteroátomo disponible en el anillo heterocíclico directamente a la entidad o a través de un enlazador tal como un alquileo, tal como metileno o etileno.

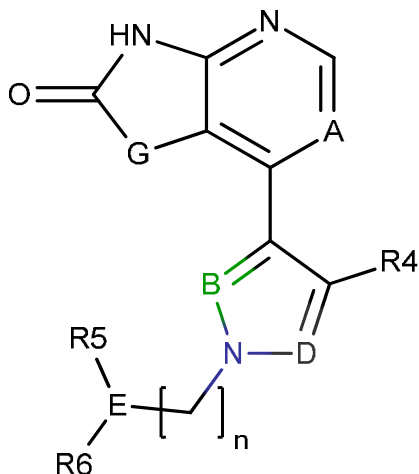
20

A menos que se defina de otra manera, por “temperatura ambiente” se entiende una temperatura comprendida entre 18 y 28 °C aproximadamente, normalmente entre 18 y 25 °C, y más típicamente entre 18 y 22 °C aproximadamente. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “temperatura ambiente” se puede abreviar como “rt” o “RT”.

25

Moléculas y compuestos

En el presente documento se divulga un compuesto que tiene la Fórmula estructural I:



5

o una sal, solvato, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros, tautómero o forma isotópica
10 farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de los mismos, o
combinaciones de los mismos, en donde:

A se selecciona del grupo que consiste en: N y C-R^a, donde R^a se selecciona entre
hidrógeno, halógeno, alquilo C1-3 y CN;

G se selecciona del grupo que consiste en: CR¹R², O y NR¹;

15 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno,
halógeno, alquilo C1-3; cicloalquilo C3-7 (p. ej., CH₂^CPr), alcoxilo C1-3 (p. ej., OMe), cicloalcoxilo
C2-6 (p. ej., O^CPr), alquil C2-6 alcoxi (p. ej., CH₂OMe), hidroxilo, alquil C1-3 hidroxilo (p. ej.,
CH₂OH), amino, alquil C1-3 amino (p. ej., CH₂NH₂), amino C1-4 alquilo (p. ej., NHMe o N(Me)₂),
alquil C2-7 aminoalquilo (p. ej., CH₂NHMe o CH₂N (Me)₂), haloalquilo C1-3; o

20 R¹ y R² juntos forman un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 3-5 miembros
opcionalmente sustituido; en particular un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 4-5
miembros opcionalmente sustituido; en donde en algunas modalidades el anillo espiro
carbocíclico o heterocíclico no está sustituido; en otras modalidades el anillo espiro carbocíclico
o heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste
25 en: alquilo C1-2, halógeno, haloalquilo C1-2, hidroxilo y alcoxilo C1-2;

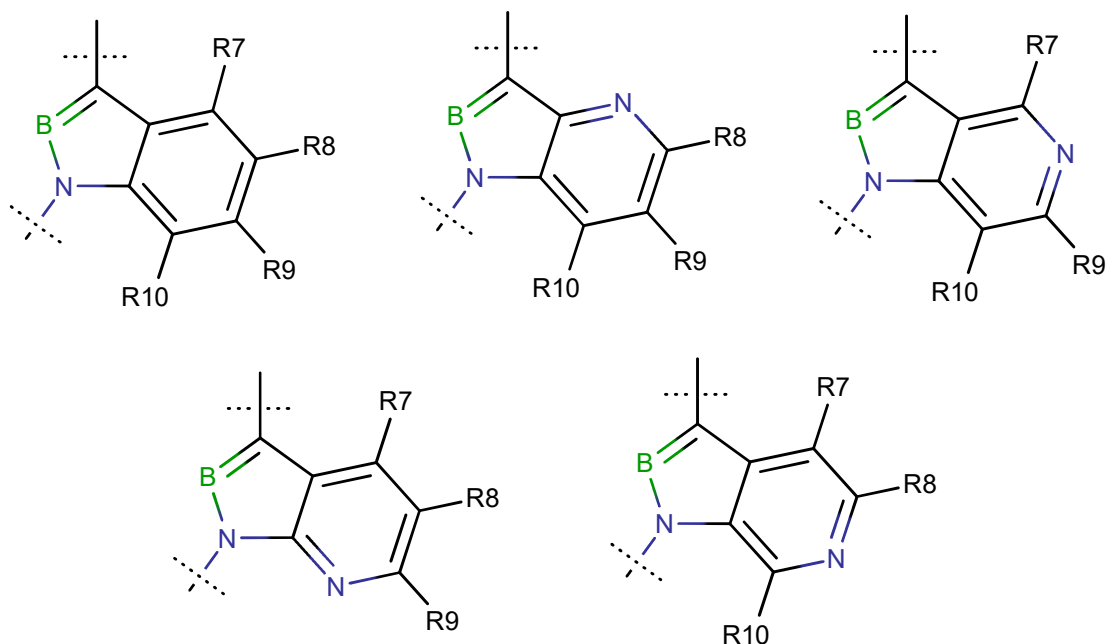
B se selecciona del grupo que consiste en: N, C-H y C-halógeno (p. ej., C-F, C-Cl, C-
Br);

D se selecciona del grupo que consiste en: N y C-R³;

R3 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me, Et), halo C1-3 alquilo (p. ej., CF₂H, CF₃, CH₂FQ₃), alcoxilo C1-3 (p. ej., OMe), alquil C2-5 alcoxilo (p. ej., CH₂OMe) y halógeno (p. ej., F, Cl, Br); y

R4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, halo C1-3 alquilo (p. ej., CF₂H, CF₃, CH₂FQ₃), OMe y halógeno; o

en donde cuando D es C-R3, R3 y R4 se unen para formar un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene la estructura seleccionada del grupo que consiste en:



en donde:

R7 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno;

R8 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno;

R9 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halo C1-3 alquilo (p. ej., CF₂H, CF₃, CH₂FQ₃) y halógeno;

R10 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, halo C1-3 alquilo (p. ej., CF₂H, CF₃, CH₂FQ₃), haloalcoxi C1-3 (p. ej., OCFH₂, OCF₂H, OCF₃); y

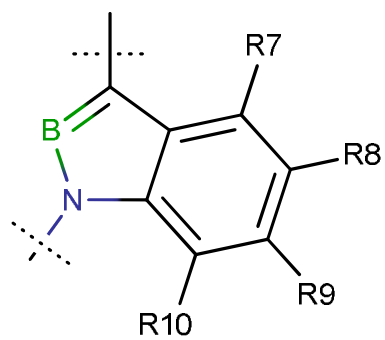
en donde:

n se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;

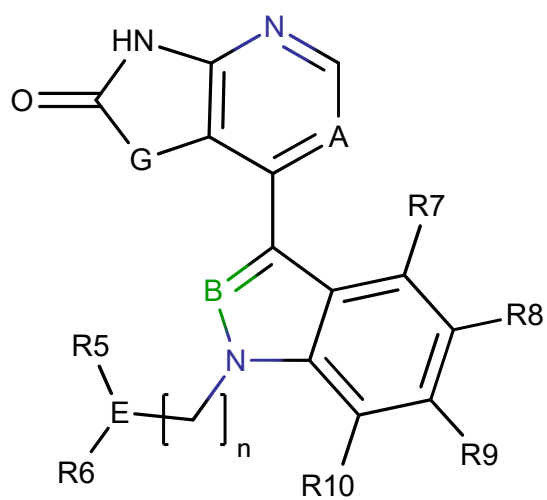
E se selecciona del grupo que consiste en: C-H y CR^a, en donde R^a se selecciona entre halógeno, alquilo C1-3, alquil C1-3 hidroxilo (p. ej., CH₂OH), halo C1-3 alquilo (p. ej., CH₂F), alquil C2-6 alcoxilo (p. ej., CH₂OMe) y alquil C2-4 nitrilo (p. ej., CH₂NC);

R5 y R6 se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido, opcionalmente puenteado, de 4-8 miembros, cuando sea adecuado de 5-7 miembros.

En modalidades específicas de la Fórmula I, D es C-R3, y R3 y R4 juntos se unen para formar un anillo arilo opcionalmente sustituido que tiene la estructura:



es decir, compuestos de la Fórmula general II:

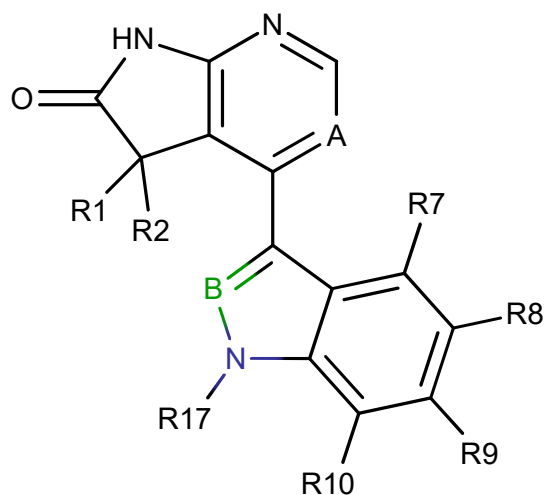


5

II

en donde A, B, E, G, R1, R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y n se definen como para la Fórmula I.

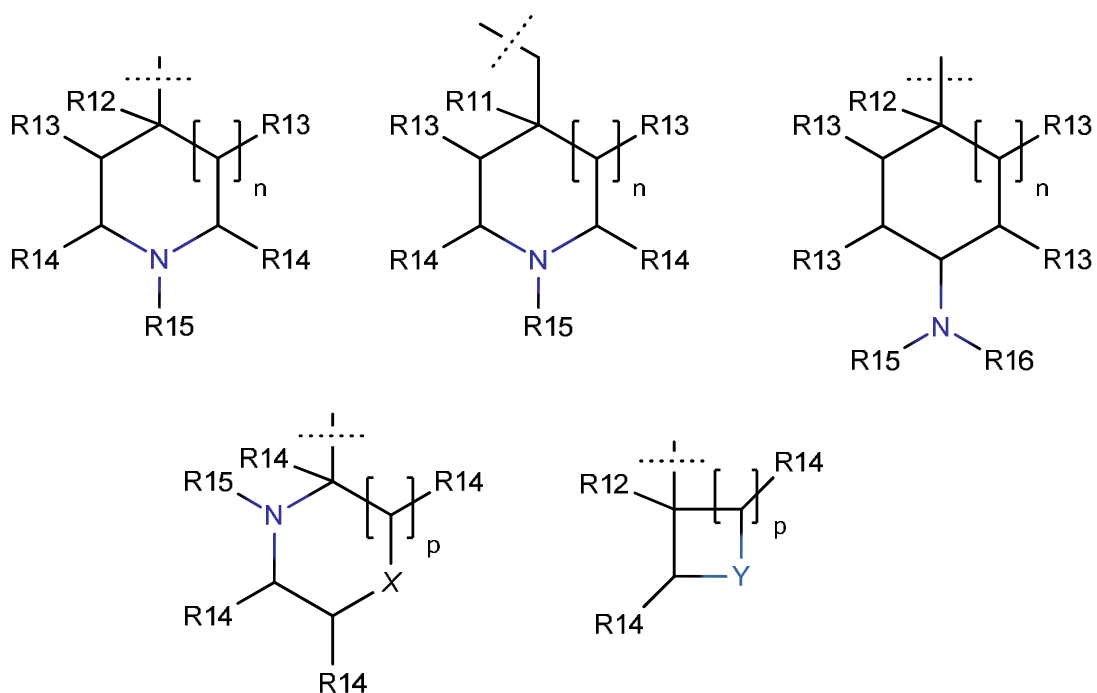
- 10 En modalidades específicas de la Fórmula II, los compuestos tienen la estructura de Fórmula IIa:



IIa

en donde A, B, E, R1, R2, R5, R6, R7, R8, R9, R10 y n se definen como para la Fórmula I;

5 R17 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

R11 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno (p. ej., F) y alquilo C1-2 (p. ej., Me);

10

R12 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me), haloalquilo C1-3, (p. ej., CH₂F), alquil C1-3 hidroxilo (p. ej., CH₂OH) y alquil C1-2 nitrilo (p. ej., CH₂CN);

R13 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno (p. ej., F) y alquilo C1-2 (p. ej., Me);

R14 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-2 (p. ej., Me);

R15 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-2 (p. ej., Me);

5 R12 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me), haloalquilo C1-3, (p. ej., -CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃), alquil C1-3 hidroxilo (p. ej., CH₂OH) y alquil C1-3 nitrilo (p. ej., CH₂OMe);

n se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;

p se selecciona del grupo que consiste en: 2 y 2;

10 X se selecciona del grupo que consiste en: CH₂ y O;

Y se selecciona del grupo que consiste en: CH₂, O, NH y NMe.

En modalidades específicas de la Fórmula IIa, E, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 son como para la Fórmula I;

15 R1 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, Me, Et, OMe, OEt, OH, NH₂, NHMe y NHEt; y

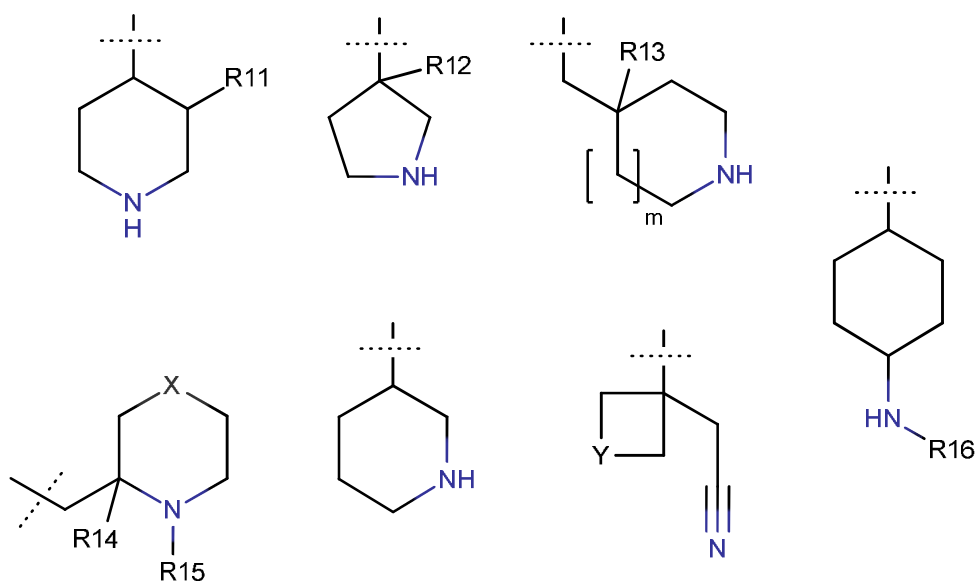
R2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, Me y Et; o

20 R1 y R2 juntos forman un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 3-5 miembros opcionalmente sustituido; en particular un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 4-5 miembros opcionalmente sustituido; en donde en algunas modalidades el anillo espiro carbocíclico o heterocíclico no está sustituido; en otras modalidades el anillo espiro carbocíclico o heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-2, halógeno, haloalquilo C1-2, hidroxilo y alcoxilo C1-2;

A se selecciona del grupo que consiste en: C-H, C-F, C-Cl y C-Br;

25 B se selecciona del grupo que consiste en: N, C-H y C-halógeno (p. ej., C-F, C-Cl y C-Br);

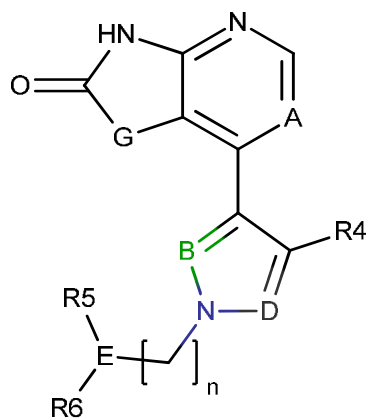
R17 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

- R18 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno (p. ej., F);
- R19 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me),
- 5 haloalquilo C1-3, (p. ej., CH₂F), alquil C1-3 hidroxilo (p. ej., CH₂OH);
- m se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;
- R20 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno (p. ej., F);
- X se selecciona del grupo que consiste en: CH₂ y O;
- R21 y R22 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:
- 10 hidrógeno y alquilo C1-3 (p. ej., Me);
- Y se selecciona del grupo que consiste en: CH₂, O y NH;
- R23 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me) y haloalquilo C1-3 (p. ej., -CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃).

- 15 En modalidades alternativas de la Fórmula I, los compuestos tienen la Fórmula general III:



III

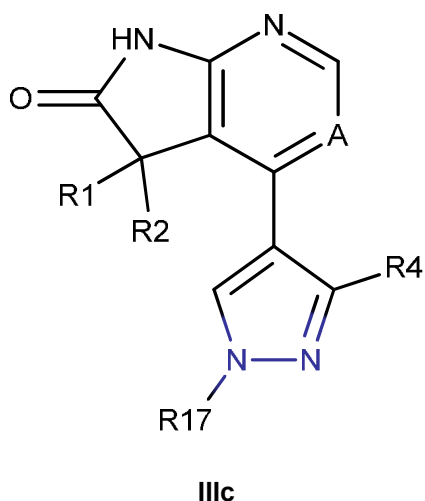
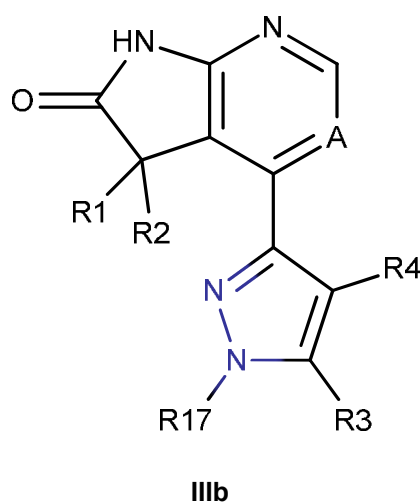
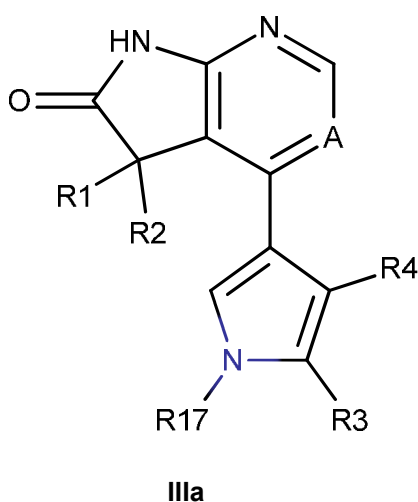
en donde A, B, E, G, R1, R2, R5, R6 y n se definen como para la Fórmula I, II o IIa;

D se selecciona del grupo que consiste en: N, CH y C-R3;

R3 se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C1-3, alquil C2-5 alcoxi (p. ej., OMe),
5 haloalquilo C1-3 (p. ej., CF₃) y halógeno;

R4 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3, alquil C2-5 alcoxi (p. ej., OMe), haloalquilo C1-3 (p. ej., CF₃) y halógeno.

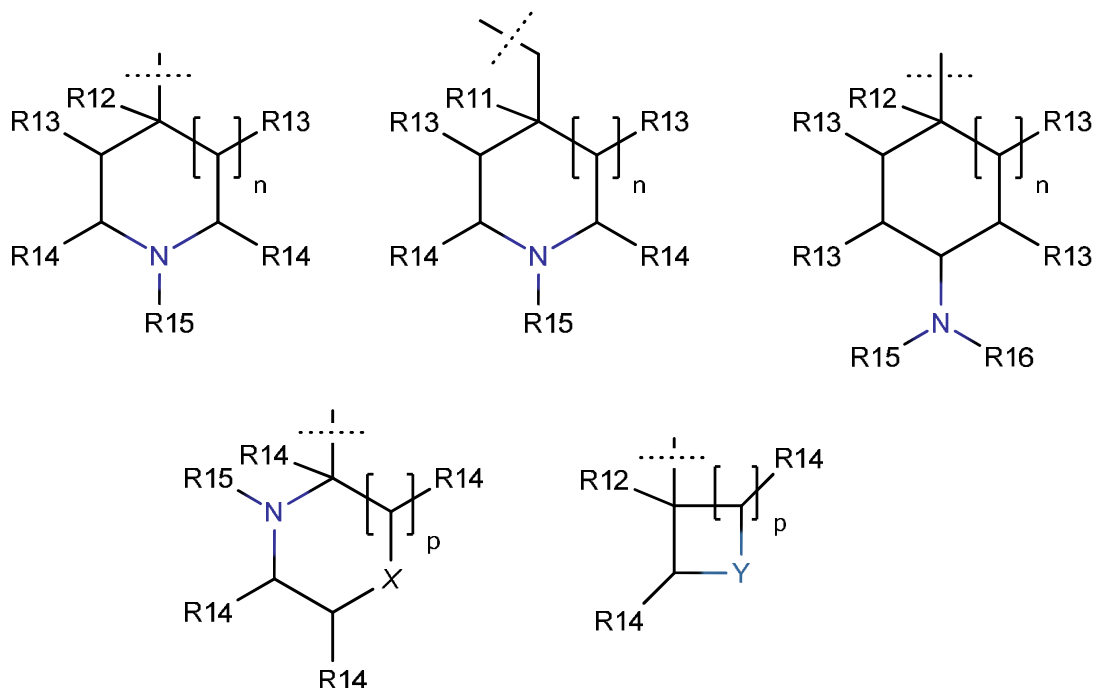
En modalidades específicas de la Fórmula III, G es CR₁R₂ y uno de B o D es N, siendo el otro
10 C-H; o B y D son C-H, es decir, compuestos que tienen la estructura de Fórmula IIIa, IIIb o IIIc:



15

en donde A, R1, R2, R3, R4, E, R5, R6 y n se definen como para la Fórmula III;

R17 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

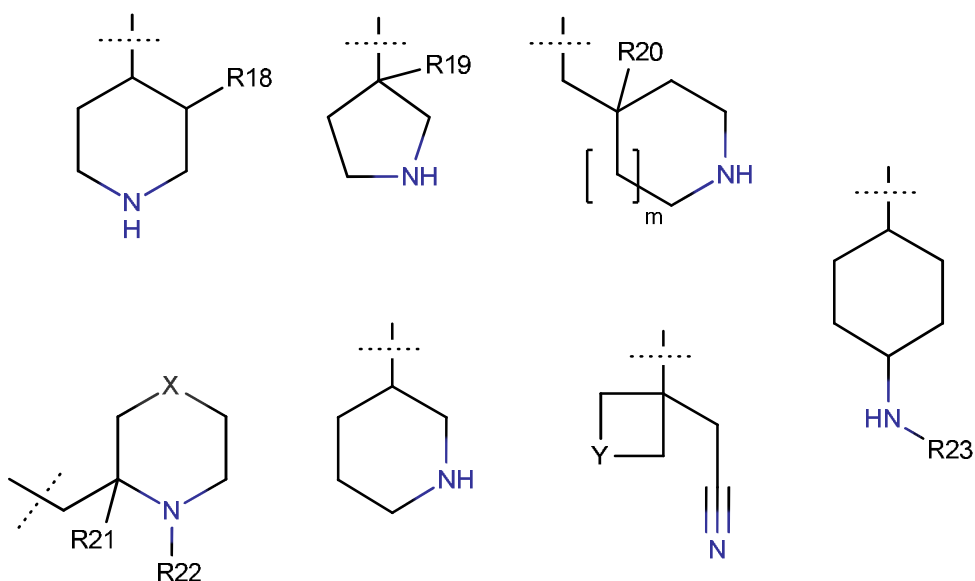
- R11 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno (p. ej., F) y alquilo C1-2 (p. ej., Me);
- 5 R12 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me), haloalquilo C1-3, (p. ej., CH₂F), alquil C1-3 hidroxilo (p. ej., CH₂OH) y alquil C1-2 nitrilo (p. ej., CH₂CN)
- R13 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno (p. ej., F) y alquilo C1-2 (p. ej., Me);
- 10 R14 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-2 (p. ej., Me);
R15 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-2 (p. ej., Me);
R12 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me), haloalquilo C1-3, (p. ej., -CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃), alquil C1-3 hidroxilo (p. ej., CH₂OH) y alquil C1-3 nitrilo (p. ej., CH₂OMe);
- 15 n se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;
p se selecciona del grupo que consiste en: 2 y 2;
X se selecciona del grupo que consiste en: CH₂ y O;
Y se selecciona del grupo que consiste en: CH₂, O, NH y NMe.
- 20 En modalidades específicas de la Fórmula IIIa, IIIb y IIIc, A y n son como para la Fórmula III, y
R1 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, Me, Et, OMe, OH, NH₂ y NHMe;
y
R2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, Me y Et; o
R1 y R2 juntos forman un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 3-5 miembros
25 opcionalmente sustituido; en particular un anillo espiro carbocíclico o heterocíclico de 4-5

miembros opcionalmente sustituido (p. ej., ciclobuteno, ciclopentano, tetrahidrofurano); en donde en algunas modalidades el anillo espiro carbocíclico o heterocíclico no está sustituido; en otras modalidades el anillo espiro carbocíclico o heterocíclico está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-2, halógeno, haloalquilo C1-

5 2, hidroxi y alcoxi C1-2;

A se selecciona del grupo que consiste en: C-H, C-F, C-Cl y C-Br;

R17 se selecciona del grupo que consiste en:



10

en donde:

R18 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno (p. ej., F);

R19 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me), haloalquilo C1-3, (p. ej., CH₂F) y alquil C1-3 hidroxilo (p. ej., CH₂OH);

15 m se selecciona del grupo que consiste en: 0 y 1;

R20 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno y halógeno (p. ej., F);

X se selecciona del grupo que consiste en: CH₂ y O;

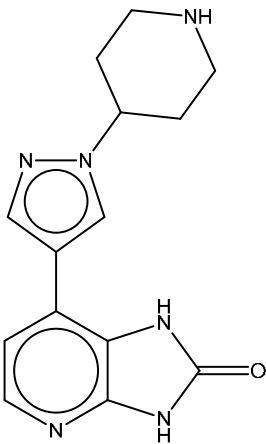
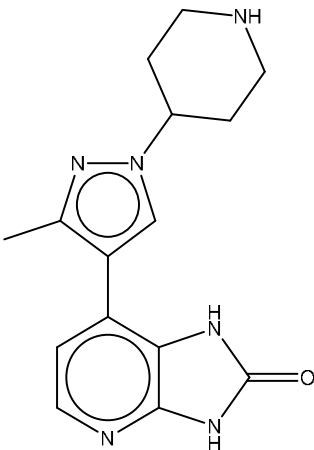
R21 y R22 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno y alquilo C1-3 (p. ej., Me);

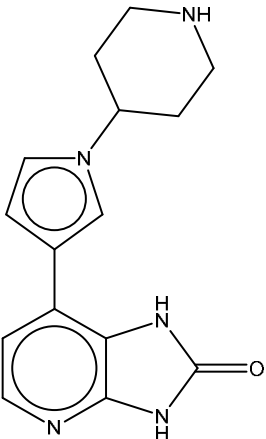
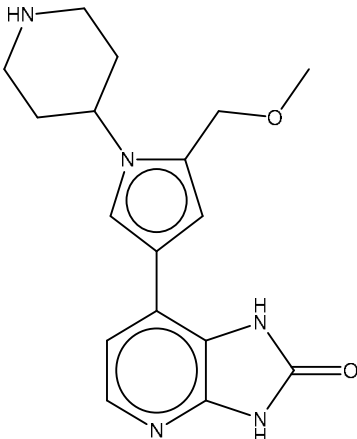
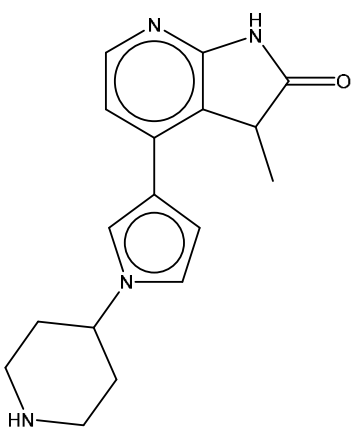
20 Y se selecciona del grupo que consiste en: CH₂, O y NH;

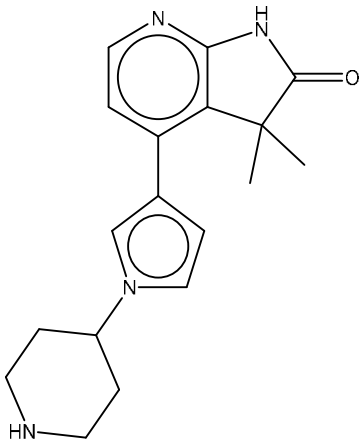
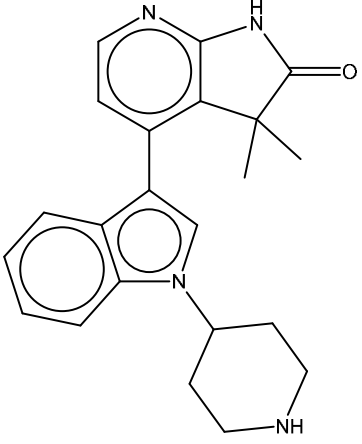
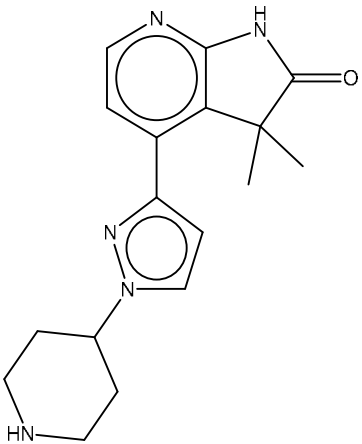
R23 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo C1-3 (p. ej., Me) y haloalquilo C1-3 (p. ej., -CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃).

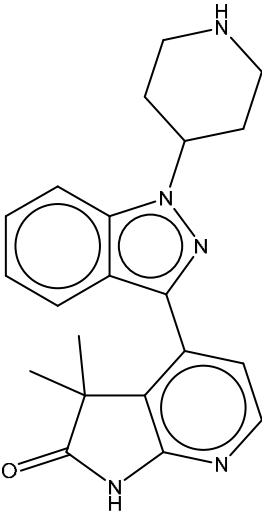
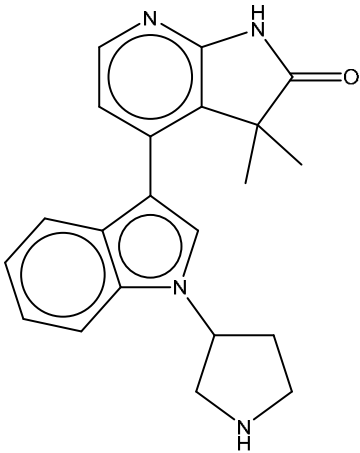
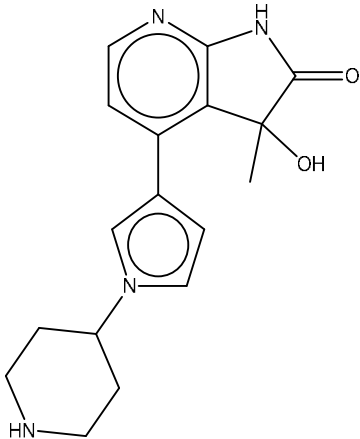
En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un
25 compuesto según la presente divulgación.

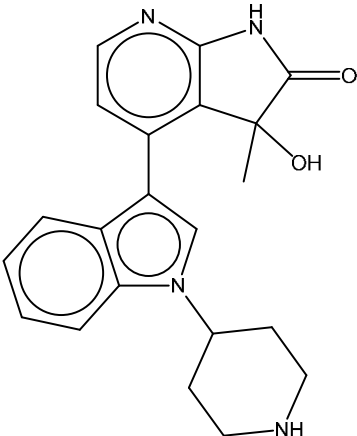
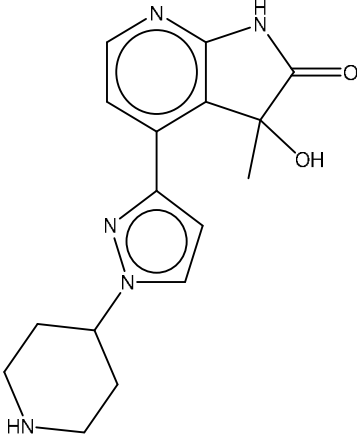
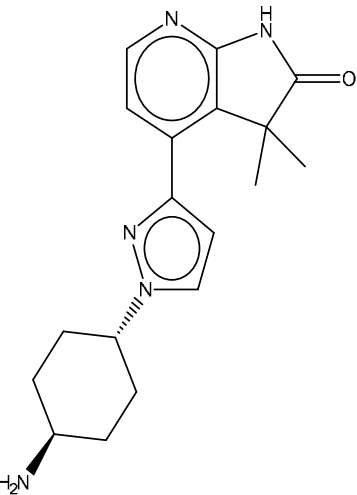
Los compuestos de la invención pueden tener la estructura que se describe a continuación:

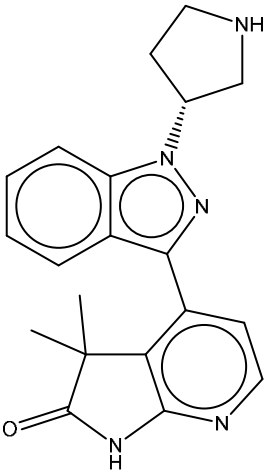
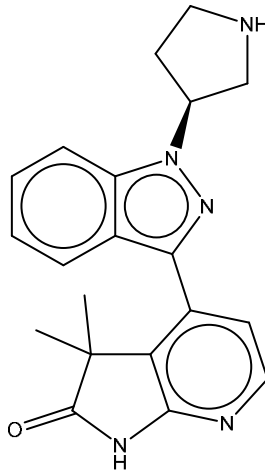
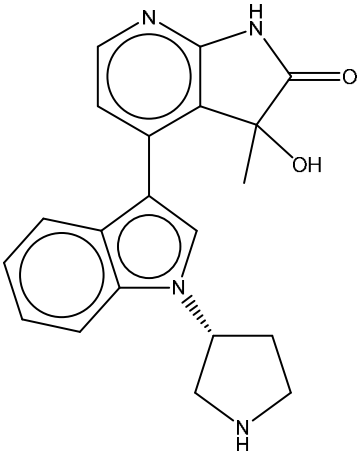
Ejemplo nro.	Estructura	Vía de síntesis	M+H	RNM
1		pirazol	285,2	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,52 (br d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,78-9,19 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,53 (tt, J = 10,8, 4,1 Hz, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,40 (br d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 2H)
2		pirazol	299,3	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,45 (br s, 1H), 10,85 (br s, 1H), 9,07 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,40 (br d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,03-3,15 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12-2,27 (m, 4H)

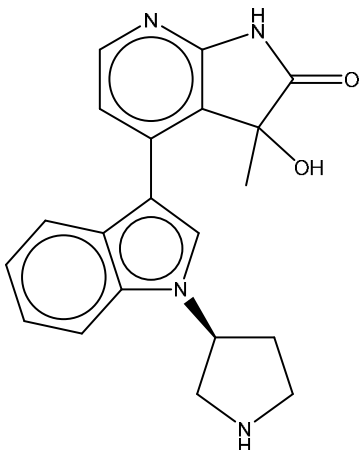
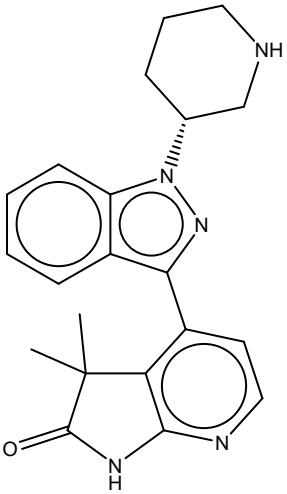
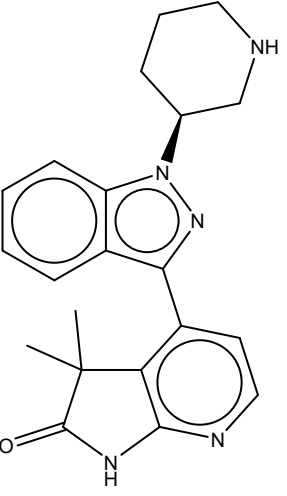
3		pirrol	284,2	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,77 (br s, 1H), 10,97 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 7,82 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,70 (br s, 1H), 4,28 (tt, $J = 11,4, 3,6$ Hz, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,05 (q, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,23 (br d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,06-2,18 (m, 2H)
4		pirrol	328,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,24 (s, 1H), 10,76 (br s, 1H), 7,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,06 (tt, $J = 11,7, 4,0$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,06-3,16 (m, 2H), 2,65 (br t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,68 (br s, 1H), 1,89-1,99 (m, 2H), 1,84 (br d, $J = 10,0$ Hz, 2H)
5		pirrol	297,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,18 (br s, 1H), 8,64-9,16 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (br d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 4,31 (tt, $J = 11,6, 4,0$ Hz, 1H), 3,97 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,40 (br d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,11 (br s, 2H), 1,27 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H)

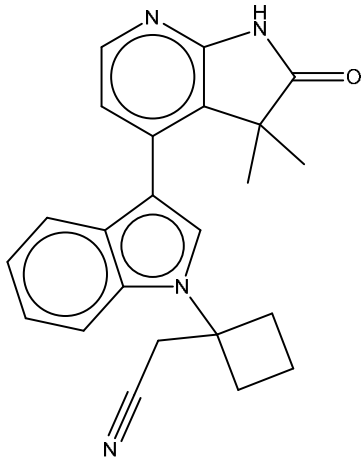
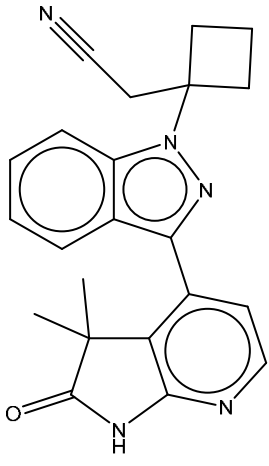
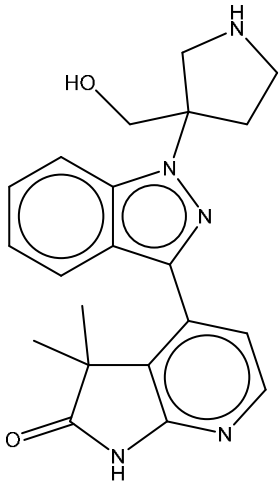
6		pirrol	311,1	RNM de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 10,95 (s, 1H), 8,45-8,94 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,34-6,36 (m, 1H), 4,33 (tt, $J = 11,6$, 3,8 Hz, 1H), 3,41 (br d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,35 (br s, 1H), 2,97-3,09 (m, 2H), 2,20 (br d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,97-2,13 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
7		indol	361,1	RNM de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 11,09 (s, 1H), 8,55-9,02 (m, 2H), 8,11 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 (td, $J = 7,6$, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (td, $J = 7,3$, 0,5 Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,85 (tt, $J = 11,5$, 4,7 Hz, 1H), 3,48 (br d, $J = 13,4$ Hz, 3H), 3,10-3,23 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 4H), 1,13 (s, 6H)
8		pirazol	312,1	RNM de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 11,06 (s, 1H), 8,62-9,21 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,59 (tt, $J = 10,3$, 5,0 Hz, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,43 (br d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,02-3,14 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 4H), 1,48 (s, 6H)

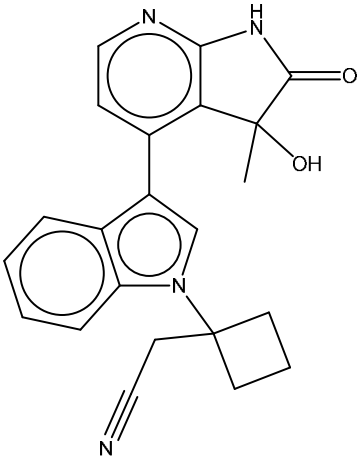
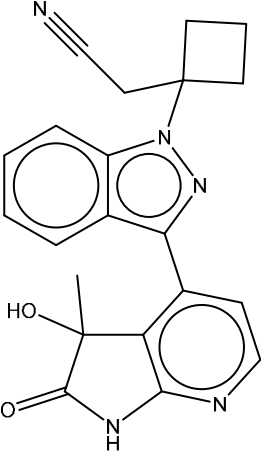
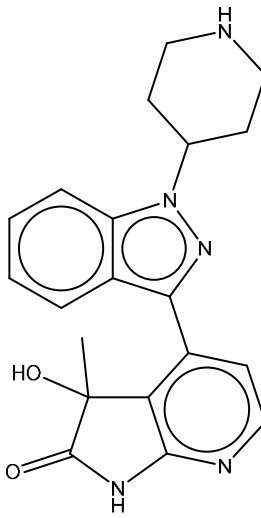
9		Indazol 1	362	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,14 (s, 1H), 8,61-9,12 (m, 2H), 8,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,87-7,89 (m, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 7,47-7,61 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 5,13 (tt, $J = 11,5, 3,8$ Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,05-3,65 (m, 4H), 2,12-2,43 (m, 4H), 1,38 (s, 6H)
10		indol	347,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,11 (s, 1H), 9,28-9,87 (m, 2H), 8,10 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27 (td, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,48 (quin, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,74-3,88 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,32 (dq, $J = 13,2, 7,8$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 4,6$ Hz, 6H)
11		pirrol	313	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 10,96 (br s, 1H), 8,62-9,06 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 2,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,31 (ddt, $J = 11,5, 7,7, 4,0$ Hz, 2H), 4,05 (br s, 1H), 3,41 (br d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,98-3,13 (m, 2H), 2,19 (br d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,98-2,13 (m, 2H), 1,38 (s, 3H)

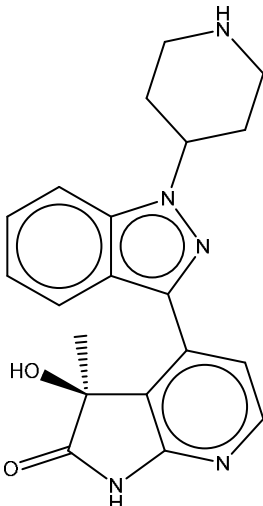
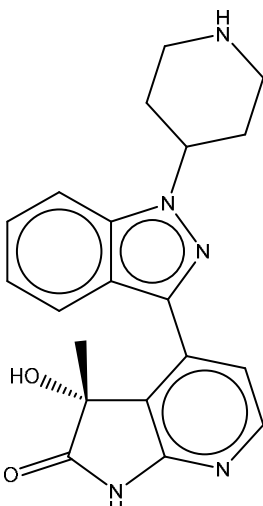
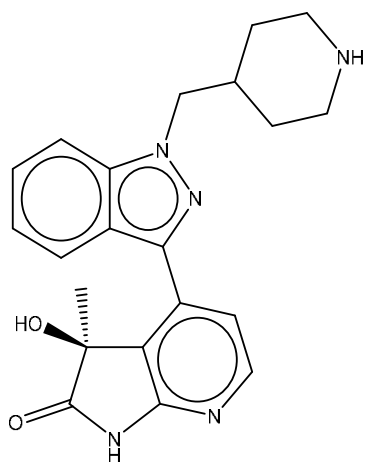
12		indol	363	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 10,98 (s, 1H), 8,62-9,09 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,49 (br s, 1H), 4,76-4,93 (m, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,40-3,54 (m, 2H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 3H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,24 (s, 3H)
13		pirazol	314	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,03 (s, 1H), 8,63-9,12 (m, 2H), 8,11 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,30 (br s, 1H), 4,63 (tt, $J = 11,1, 4,2$ Hz, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 2H), 2,09-2,31 (m, 4H), 1,43 (s, 3H)
14		pirazol	326	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,05 (s, 1H), 8,07 (br d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,03 (br s, 3H), 7,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,24-4,32 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,10 (br d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,81-1,94 (m, $J = 12,7, 12,7, 12,7, 2,8$ Hz, 2H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 6H)

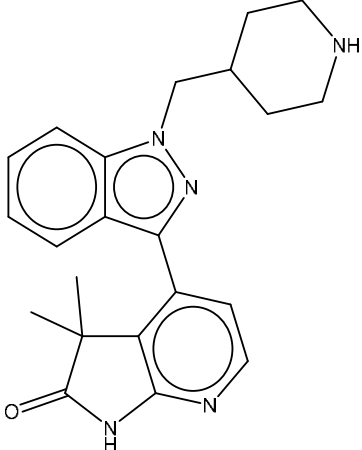
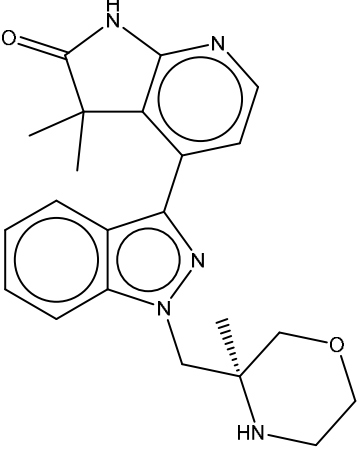
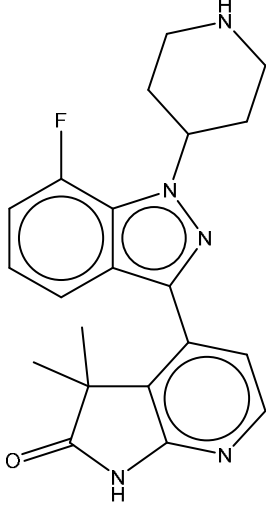
15		Indazol 2	348	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,15 (s, 1 H) 8,97 - 9,68 (m, 2 H) 8,23 (d, J=5,43 Hz, 1 H) 7,84 - 7,89 (m, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 7,26 (d, J=5,43 Hz, 1 H) 5,53 - 5,93 (m, 1 H) 3,54 - 3,93 (m, 2 H) 3,40 - 3,53 (m, 2 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 1,32 (s, 6 H)
16		Indazol 2	348	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,14 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,51-3,72 (m, 2H), 3,37 (br s, 4H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,33 (br d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)
17		indol	349	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 10,97 (s, 1H), 9,49 (br s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 5,42 (dt, J = 19,1, 7,2 Hz, 1H), 3,99 (br s, 2H), 3,18-3,60 (m, 4H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,27-2,42 (m, 1H), 1,27 (s, 1,5H), 1,24 (s, 1,5H)

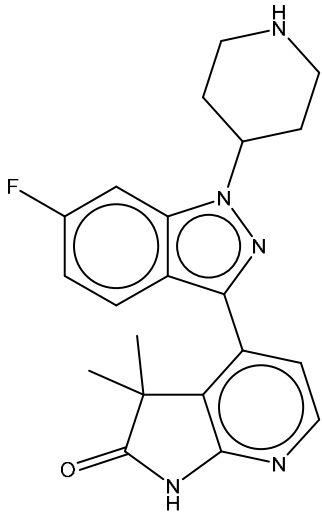
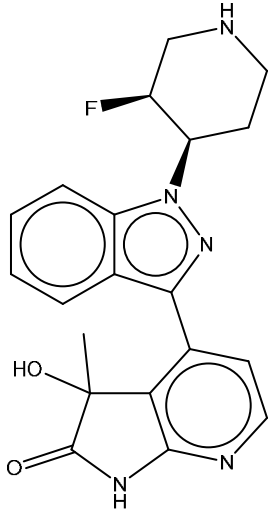
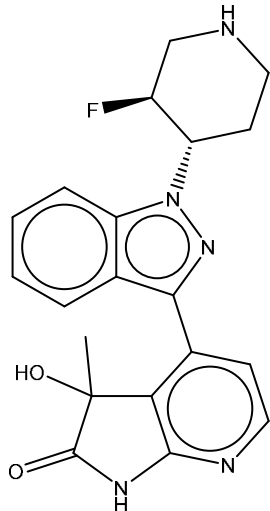
18		indol	349	RNM de 1H (DMSO-d6, 500MHz): Cambio (ppm) 10,97 (s, 1H), 9,49 (br s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (dd, J=5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=7,9, 4,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,22 (t, J=7,5 Hz, 1H), 5,59-7,00 (br s, 1H), 5,37-5,47 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,69 (br dd, J=17,0, 5,3 Hz, 1H), 3,52 (dq, J=11,9, 5,7 Hz, 1H), 3,28-3,47 (m, 1H), 3,24-3,35 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 1,25 (d, J=13,7 Hz, 3H)
19		Indazol 1	362	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,16 (s, 1H), 9,18-9,50 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 17,5, 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,66 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 5,22 (tt, J = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 3,62 (br d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,20-3,45 (m, 2H), 2,95-3,15 (m, 1H), 2,12-2,34 (m, 2H), 2,03 (br dd, J = 6,7, 4,0 Hz, 2H), 1,28-1,45 (m, 6H)
20		Indazol 1	362	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,23 - 1,43 (m, 6 H), 1,93 - 2,09 (m, 2 H), 2,13 - 2,30 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 1 H), 3,23 - 3,35 (m, 1 H), 3,36 - 3,41 (m, 1 H), 3,59 - 3,62 (m, 1 H), 5,12 - 5,30 (m, 1 H), 7,25 - 7,35 (m, 2 H), 7,57 (m, J=1,00 Hz, 1 H), 7,76 - 7,90 (m, 2 H), 8,23 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 9,17 - 9,45 (m, 2 H), 11,15 (s, 1 H)

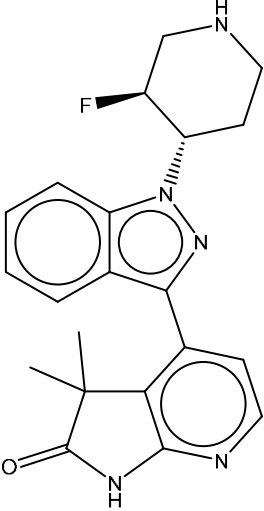
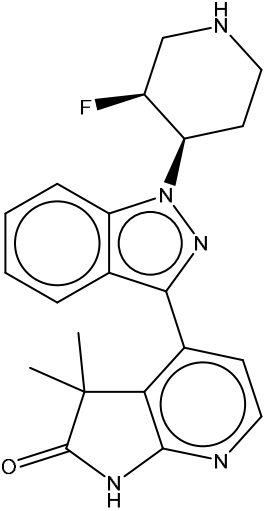
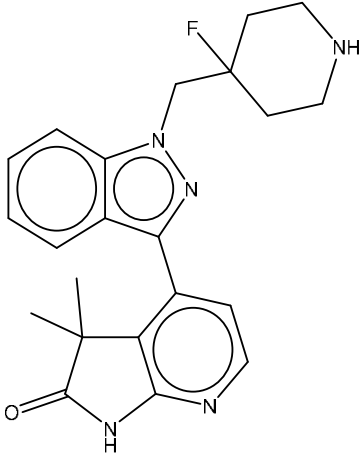
21		Indol específico 1	371	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,04 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,21 (td, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,15 (s, 6H)
22		Indazol 3	372	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,11 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68 (dt, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,4, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 8,1, 7,0, 0,6$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,37 (s, 6H)
23		Indazol 5	378	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,13 (s, 1 H), 8,86 - 9,79 (m, 2 H), 8,23 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J=9,24$ Hz, 2 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 5,39 - 5,57 (m, 1 H), 4,10 - 4,29 (m, 1 H), 3,79 - 4,05 (m, 3 H), 3,35 - 3,52 (m, 2 H), 2,70 - 3,06 (m, 2 H), 1,15 - 1,47 (m, 6 H)

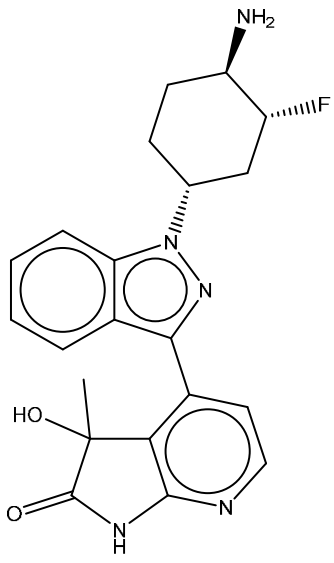
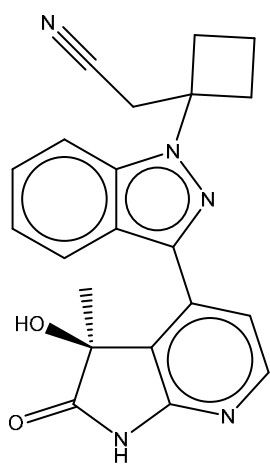
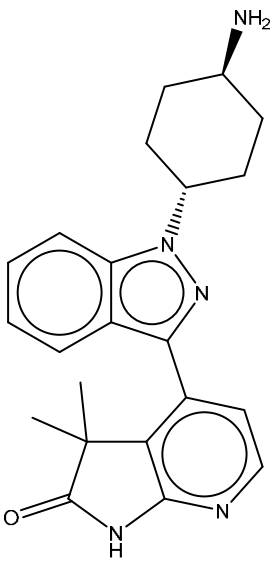
24		Indol específico 1	373	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 10,98 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,83-7,94 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,14-7,29 (m, 2H), 3,85-5,57 (m, 1H), 3,31-3,54 (m, 2H), 2,57-2,85 (m, 4H), 2,13-2,30 (m, 1H), 1,88-2,06 (m, 1H), 1,29 (s, 3H)
25		Indazol 3	374,2	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,09 (br s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,4, 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,8, 6,8$ Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 2,79-3,05 (m, 2H), 2,64 (ddd, $J = 12,2, 8,9, 2,7$ Hz, 2H), 1,93-2,30 (m, 2H), 1,48 (s, 3H)
26		Indazol 1	364	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,12 (s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 5,95 (br s, 1H), 5,18 (tt, $J = 11,2, 4,0$ Hz, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,47-3,59 (m, 2H), 3,11-3,27 (m, 2H), 2,13-2,40 (m, 4H), 1,46 (s, 3H)

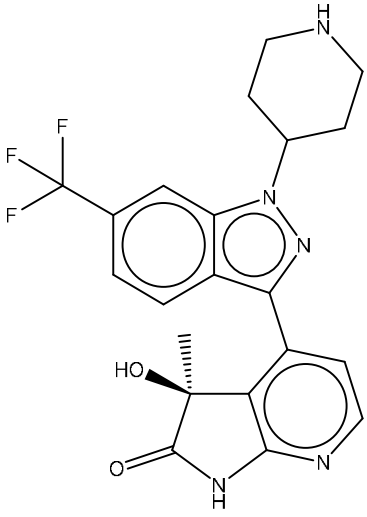
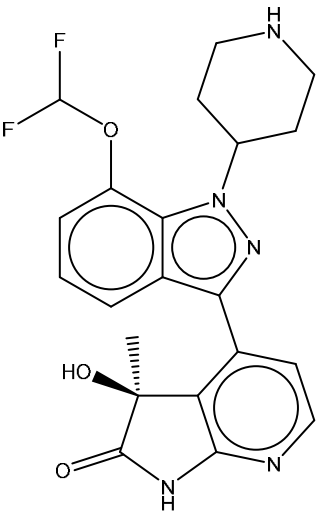
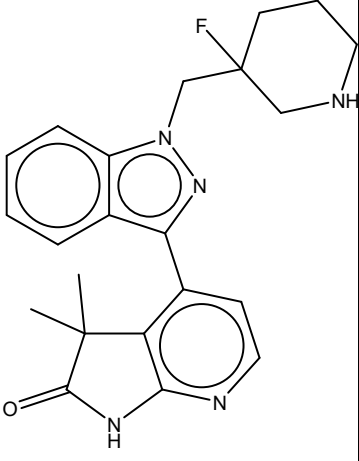
27		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	364	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,12 (s, 1H), 8,62-9,07 (m, 2H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 5,94 (br s, 1H), 5,18 (tt, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,12-3,23 (m, 2H), 2,17-2,37 (m, 4H), 1,46 (s, 3H)
28		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de OHMe)	364	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,12 (s, 1H), 8,57-9,03 (m, 2H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,50 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 5,95 (br s, 1H), 5,17 (tt, J = 11,2, 3,9 Hz, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,06-3,69 (m, 4H), 2,12-2,42 (m, 4H), 1,46 (s, 3H)
29		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	378	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6, 300K) δ ppm 11,09 (s, 1 H), 8,69 - 8,95 (m, 1 H), 8,36 - 8,51 (m, 1 H), 8,26 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,55 (ddd, J=8,4, 7,0, 0,9 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,32 (ddd, J=8,0, 7,1, 0,6 Hz, 1 H), 4,46 - 4,59 (m, 2 H), 3,21 - 3,30 (m, 2 H), 2,75 - 2,90 (m, 2 H), 2,27 (dt, J=14,8, 7,4, 7,4, 3,5, 3,5 Hz, 1 H), 1,73 (br t, J=13,2 Hz, 2 H), 1,41 - 1,50 (m, 5 H)

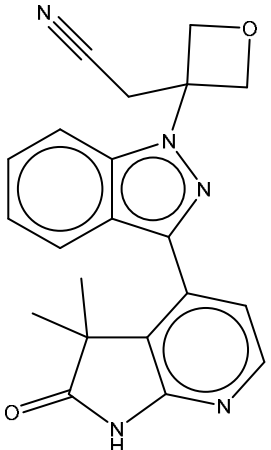
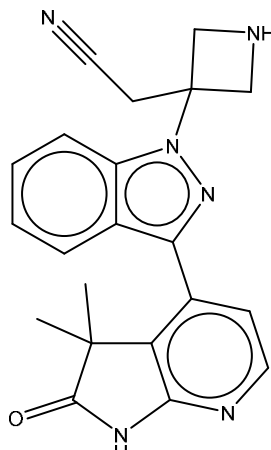
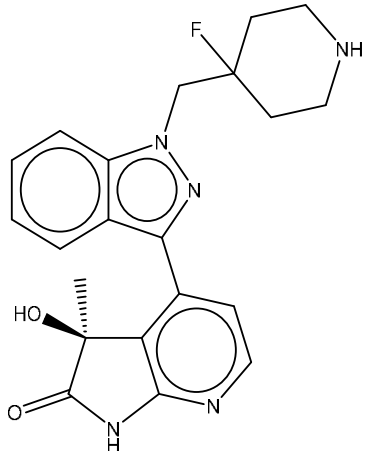
30		Indazol 1	376	RNM de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6, 300K) δ ppm 11,12 (s, 1 H), 8,64 - 8,82 (m, 1 H), 8,31 - 8,51 (m, 1 H), 8,22 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,80 - 7,87 (m, 2 H), 7,51 (ddd, $J=8,3, 7,1, 0,9$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 4,49 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 3,27 (br d, $J=12,8$ Hz, 2 H), 2,75 - 2,89 (m, 2 H), 2,31 (ddd, $J=11,0, 7,4, 3,7$ Hz, 1 H), 1,72 (br d, $J=12,5$ Hz, 2 H), 1,41 - 1,55 (m, 2 H), 1,37 (s, 6 H)
31		Indazol 4	392,1	RNM de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (br s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,58 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,49 (br t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 2,74 (br d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,36 - 2,15 (m, 1H), 1,36 (s, 6H), 0,94 (s, 3H)
32		Indazol 1	380	RNM de ^1H(DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 11,18 (s, 1H), 9,02 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=12,5, 7,6$ Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 5,13 (td, $J=10,8, 5,2$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J=12,9$ Hz, 2H), 3,23 (q, $J=11,8$ Hz, 2H), 2,42 - 2,29 (m, 4H), 1,35 (s, 6H)

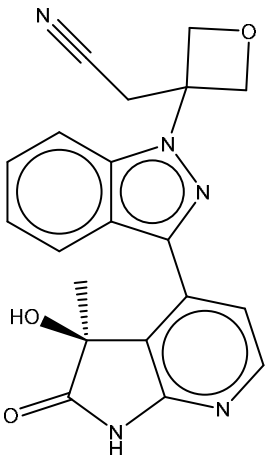
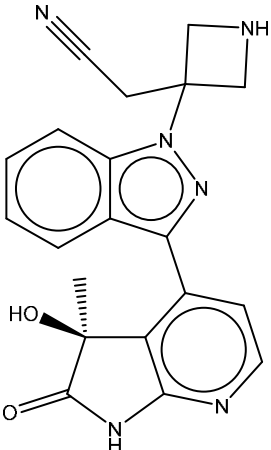
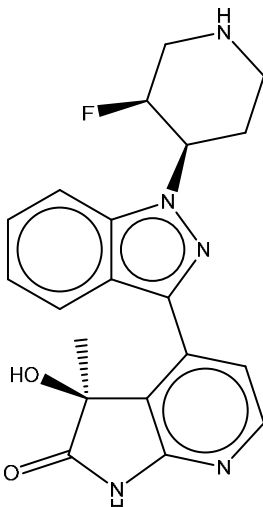
33		Indazol 1	380	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,16 (s, 1H), 8,66-9,16 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,8, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (tt, J = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,51 (br d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,06-3,21 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 2H), 2,21 (br d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H)
34		Indazol 1	381,9	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,72-9,75 (m, 2H), 8,28 (dd, J = 5,4, 4,3 Hz, 1H), 8,07-8,20 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H), 5,90-6,25 (m, 1H), 5,41-5,59 (m, 1H), 5,15-5,39 (m, 1H), 3,40-3,82 (m, 3H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,71-2,95 (m, 1H), 2,27 (br d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,30-1,50 (m, 3H)
35		Indazol 1	382	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,12 (s, 1H), 9,52-9,68 (m, 1H), 9,27 (br d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 5,93 (br s, 1H), 5,38-5,53 (m, 1H), 5,12-5,36 (m, 1H), 3,75-4,07 (m, 1H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,25-3,36 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 1H), 2,30-2,57 (m, 2H), 1,41-1,56 (m, 3H)

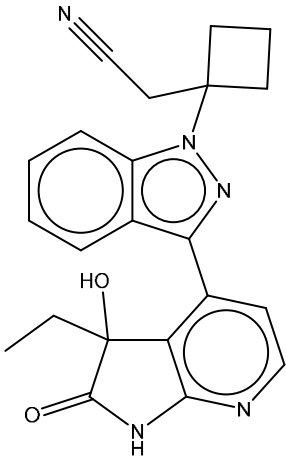
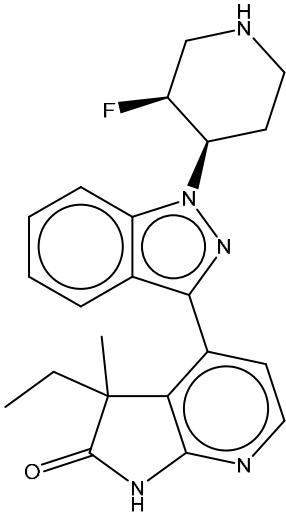
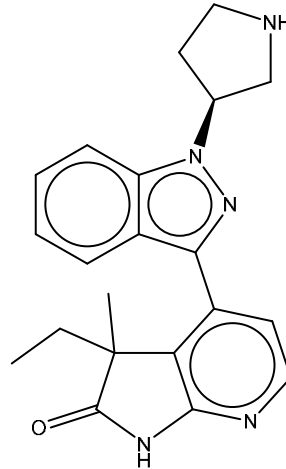
36		Indazol 1	380	RNM de 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,16 (s, 1 H); 8,97 - 10,01 (m, 2 H), 8,24 (d, J=5,38 Hz, 1 H); 7,84 (dd, J=8,31, 5,62 Hz, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,34 (d, J=5,62 Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 5,37 - 5,48 (m, 1 H), 5,19 - 5,37 (m, 1 H); 3,85 (br s, 1 H); 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,24 - 3,34 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 2,29 - 2,49 (m, 2 H), 1,36 (d, J=13,20 Hz, 6 H)
37		Indazol 1	380	RNM de 1H (DMSO-d₆, 600 MHz): δ (ppm) 11,14 (s, 1H), 8,51-9,66 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 16,2, 8,4 Hz, 2H), 7,56 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 5,35-5,49 (m, 1H), 5,18-5,35 (m, 1H), 3,54-3,80 (m, 3H), 3,19-3,29 (m, 1H), 2,97 (br dd, J = 13,0, 3,9 Hz, 1H), 2,20-2,32 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H)
38		Indazol 1	394	RNM de 1H (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,15 (s, 1 H), 8,56 - 9,22 (m, 2 H), 8,23 (d, J=5,38 Hz, 1 H), 7,72 - 7,90 (m, 2 H), 7,44 - 7,57 (m, 1 H), 7,31 (d, J=5,38 Hz, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 4,90 - 4,98 (m, 2 H), 3,24 - 3,33 (m, 2 H), 2,90 - 3,04 (m, 2 H), 1,85 - 2,22 (m, 4 H), 1,37 (s, 6 H)

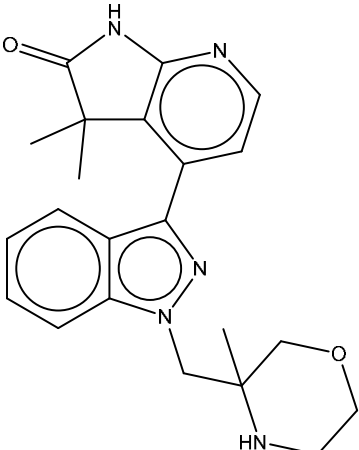
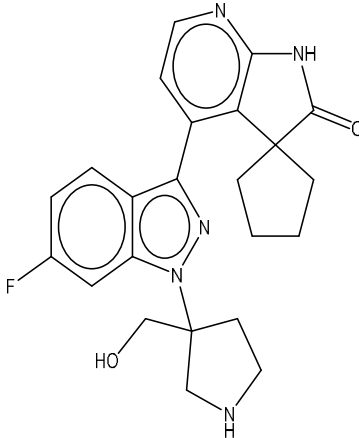
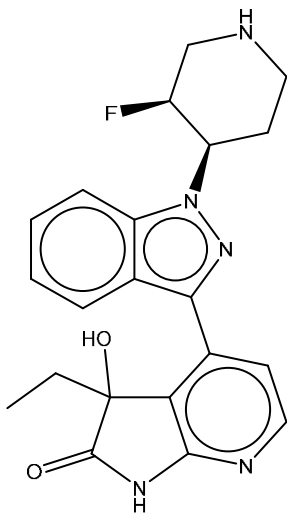
39		Indazol 1 (usando indazol específico 2 como compuesto II)	396,1	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,10 (d, J=4,84 Hz, 1 H), 8,36 - 8,62 (m, 3 H), 8,26 (dd, J=5,43, 1,76 Hz, 1 H), 8,01 - 8,07 (m, 1 H), 7,98 (d, J=8,66 Hz, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 5,31 - 6,78 (m, 1 H), 4,99 - 5,09 (m, 1 H), 4,83 - 4,98 (m, 1 H), 3,42 - 3,51 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 1,88 - 2,35 (m, 4 H), 1,60 - 1,79 (m, 1 H), 1,45 (m, J=14,20 Hz, 3 H)
40		Indazol 3 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	374,2	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,09 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,50 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,1, 7,0, 0,7 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,41-3,56 (m, 2H), 2,84-3,05 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 1,48 (s, 3H)
41		Indazol 1 (usando indazol específico 2 como compuesto II)	376	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,11 (s, 1 H), 8,22 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,98 - 8,10 (m, 3 H), 7,91 (d, J=8,66 Hz, 1 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 7,44 - 7,53 (m, 1 H), 7,33 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 4,71 - 4,85 (m, 1 H), 3,11 - 3,30 (m, 1 H), 2,10 - 2,19 (m, 4 H), 1,97 - 2,08 (m, 2 H), 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 1,37 (s, 6 H)

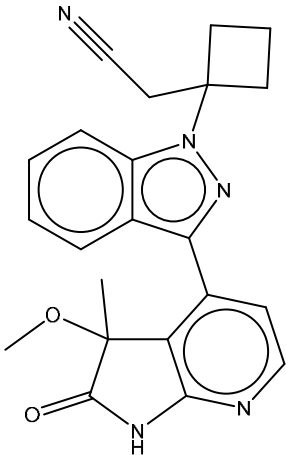
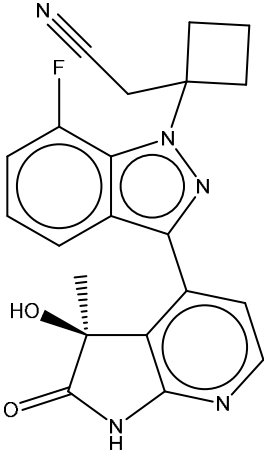
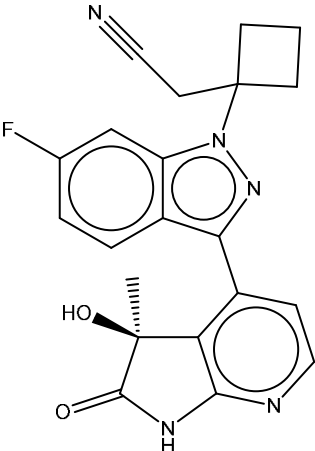
42		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	432,2	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,13 (s, 1H), 8,62-9,09 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,27-5,37 (m, 1H), 4,32 (br s, 1H), 3,53 (br d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,17-2,37 (m, 4H), 1,50 (s, 3H)
43		Indazol 2 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe e Indazol específico 1 como compuesto II)	430	RNM de 1H (500 MHz, DMSO-d6) forma protonada Cambio 11,11 (s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,27 (d, J=5,62 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=0,98, 7,83 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,27-7,64 (m, 1H), 5,38-6,19 (m, 1H), 5,20-5,29 (m, 1H), 3,45-3,58 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 4H), 1,51 (s, 3H)
44		Indazol 1	394	RNM de 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,15 (s, 1 H), 8,40 - 9,59 (m, 2 H), 8,24 (d, J=5,38 Hz, 1 H), 7,84 (m, J=8,30, 4,90 Hz, 2 H), 7,48 - 7,62 (m, 1 H), 7,31 (d, J=5,38 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=7,09 Hz, 1 H), 4,73 - 5,02 (m, 2 H), 3,28 - 3,42 (m, 2 H), 3,21 (m, J=12,00 Hz, 1 H), 2,76 - 2,99 (m, 1 H), 1,83 - 2,06 (m, 2 H), 1,68 - 1,82 (m, 2 H), 1,29 - 1,45 (m, 6 H)

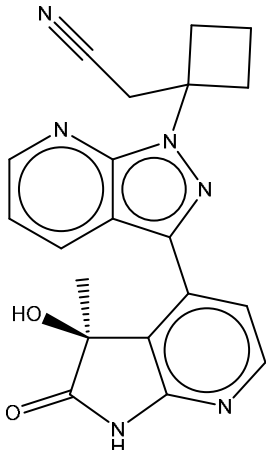
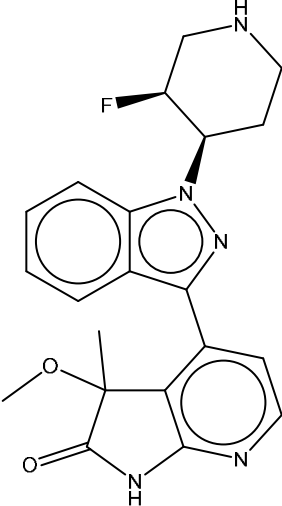
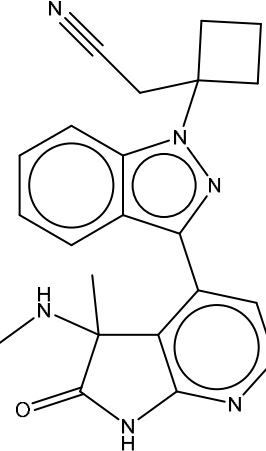
45		Indazol 3	374	RNM de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 11,02 (s, 1 H), 8,24 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J=8,36$ Hz, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,28 - 7,31 (m, 1 H), 4,90 - 5,41 (m, 4 H), 3,72 (s, 2 H), 1,33 (s, 6 H)
46		Indazol 3	373	RNM de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): Cambio 11,18 (s, 1H), 9,74 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,25 (d, $J=5,38$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,56$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J=7,65$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J=7,48$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=5,38$ Hz, 1H), 4,81-4,88 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 1,35 (s, 6H)
47		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	396	RNM de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,09 (s, 1 H), 8,57 - 9,23 (m, 2 H), 8,27 (d, $J=5,38$ Hz, 1 H), 7,95 - 8,11 (m, 1 H), 7,78 - 7,90 (m, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 1 H), 7,46 (d, $J=5,38$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,85 - 5,10 (m, 2 H), 3,21 - 3,36 (m, 2 H), 2,82 - 3,11 (m, 2 H), 1,82 - 2,22 (m, 4 H), 1,52 (s, 3 H)

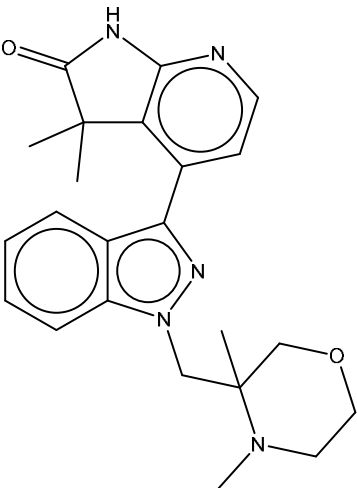
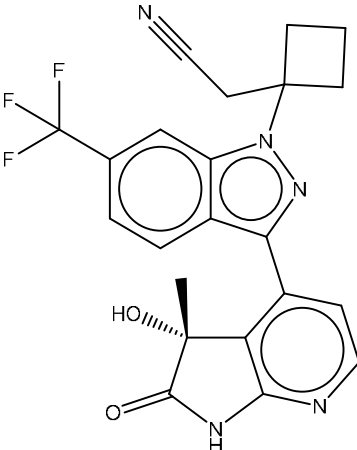
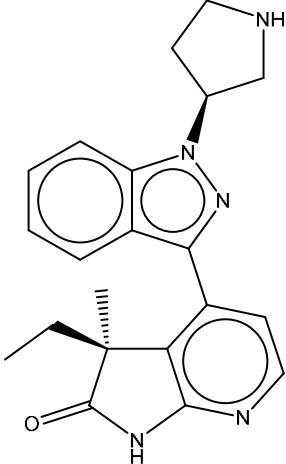
48		Indazol 3 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	376	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 13,85 (br s, 1 H), 8,30 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=8,36 Hz, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 1 H), 7,21 - 7,34 (m, 1 H), 6,60 (br s, 1 H), 5,06 - 5,30 (m, 2 H), 4,60 - 4,75 (m, 2 H), 3,48 - 3,51 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H)
49		Indazol 3 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	375	RNM de 1H (DMSO-d ₆ , 500 MHz): δ (ppm) 11,10 (s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,4, 7,2, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 5,17-6,26 (m, 1H), 4,79-4,95 (m, 2H), 4,56- 4,67 (m, 2H), 4,28-4,34 (m, 1H), 3,83 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H)
50		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	382	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,12 (s, 1 H), 8,74 - 9,59 (m, 2 H), 8,28 (m, J=5,40, 4,30 Hz, 1 H), 8,06 - 8,19 (m, 1 H), 7,90 - 7,98 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 1 H), 7,40 (d, J=7,63 Hz, 1 H), 5,85 - 6,31 (m, 1 H), 5,40 - 5,59 (m, 1 H), 5,22 - 5,38 (m, 1 H), 3,70 - 3,85 (m, 1 H), 3,48 - 3,66 (m, 3 H), 3,17 - 3,28 (m, 1 H), 2,76 - 2,91 (m, 1 H), 2,22 - 2,33 (m, 1 H), 1,42 (s, 3 H)

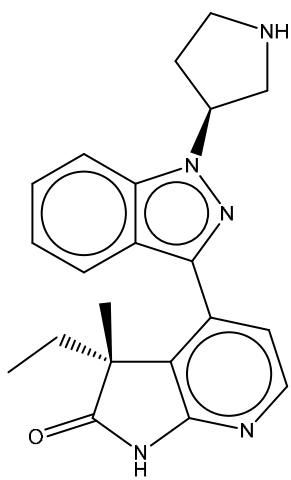
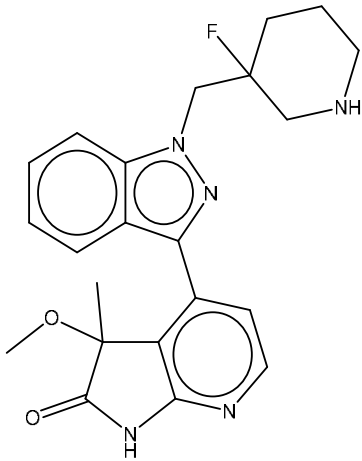
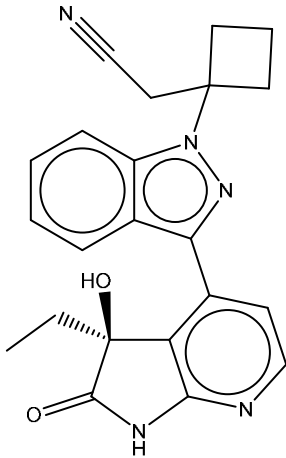
51		Indazol 1 (usando indazol específico 3 como compuesto III)	388,1	RNM de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,13 (br s, 1 H), 8,28 (br d, J=5,14 Hz, 1 H), 8,01 - 8,14 (m, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 7,42 - 7,60 (m, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 3,42 - 3,57 (m, 2 H), 2,56 - 3,06 (m, 4 H), 1,79 - 2,30 (m, 4 H), 0,38 - 0,58 (m, 3 H)
52		Indazol 1	394	RNM de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,15 (s, 1 H), 8,60 - 9,67 (m, 2 H), 8,24 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,89 - 7,94 (m, 1 H), 7,84 - 7,89 (m, 1 H), 7,56 (t, J=7,70 Hz, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 5,34 - 5,47 (m, 1 H), 5,17 - 5,34 (m, 1 H), 3,58 - 3,79 (m, 2 H), 3,49 - 3,55 (m, 1 H), 3,19 - 3,25 (m, 1 H), 2,86 - 3,03 (m, 1 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 1,57 - 2,15 (m, 2 H), 1,32 - 1,50 (m, 3 H), 0,28 - 0,44 (m, 3 H)
53		Indazol 2	362	RNM de ¹ H (DMSO-d ₆ , 500 MHz): δ (ppm) 11,20 (s, 1H), 9,32-9,71 (m, 2H), 8,24 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,56 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 5,5, 1,3 Hz, 1H), 5,73 (quin, J = 6,5 Hz, 1H), 3,80-3,93 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 3H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,33-2,47 (m, 1H), 1,62- 1,90 (m, 2H), 1,26-1,43 (m, 3H), 0,31-0,49 (m, 3H)

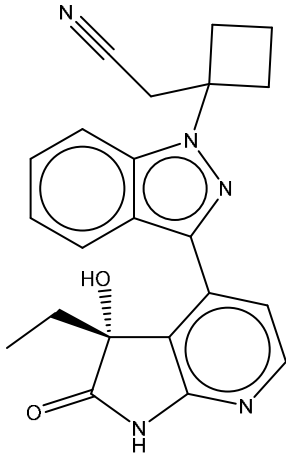
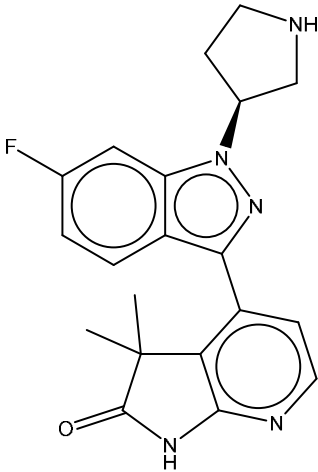
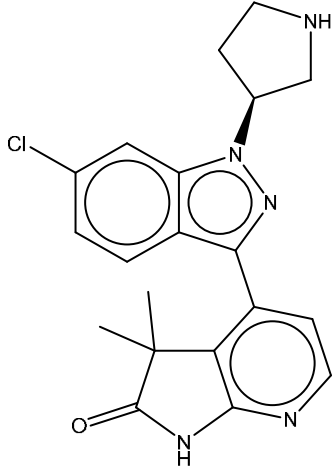
54		Indazol 4	392,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,10 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,65 (dt, $J = 10,8, 3,8$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,49 (ddd, $J = 10,8, 8,3, 2,9$ Hz, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,10 (ddd, $J = 12,3, 8,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 1,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 6H), 0,94 (s, 3H)
55		Indazol 5	422,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,02 (s, 1H), 9,18-9,66 (m, 2H), 8,19 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,65-7,84 (m, 2H), 7,17 (td, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,10 (dt, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 2H), 3,80-3,97 (m, 3H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,23-3,34 (m, 1H), 2,66-2,93 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 4H), 1,60 (br d, $J = 2,7$ Hz, 2H)
56		Indazol 1	396,1	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,15 (m, $J=8,40$ Hz, 1 H), 8,70 - 9,62 (m, 2 H), 8,29 (dd, $J=5,43, 3,81$ Hz, 1 H), 8,06 - 8,20 (m, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,49 - 7,60 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 5,72 - 6,51 (m, 1 H), 5,39 - 5,61 (m, 1 H), 5,20 - 5,38 (m, 1 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,59 - 3,66 (m, 2 H), 3,18 - 3,32 (m, 1 H), 2,71 - 2,89 (m, 1 H), 2,16 - 2,29 (m, 1 H), 1,78 - 1,99 (m, 2 H), 0,37 - 0,49 (m, 3 H)

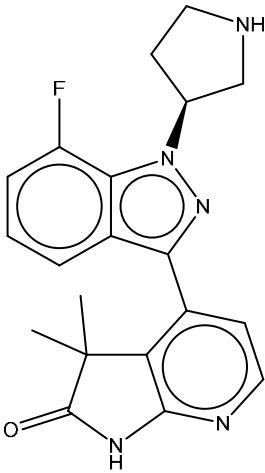
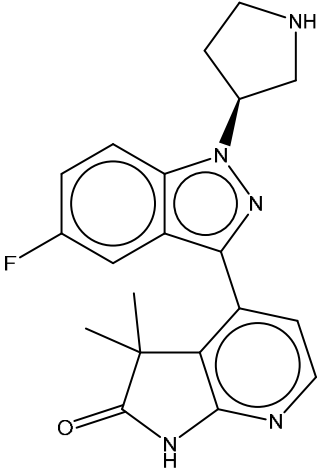
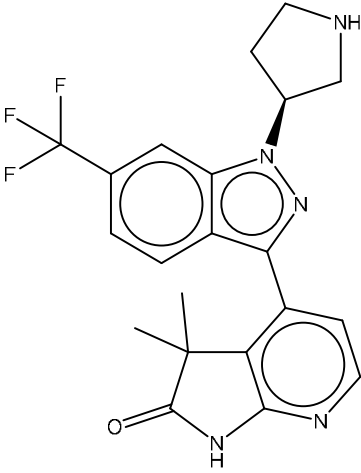
57		Indazol 3	388,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,30 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 3,43 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (tt, J = 8,0, 3,9 Hz, 2H), 2,14-2,28 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 1,59 (s, 3H)
58		Indazol 3 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	392	RNM de 1H (CHLOROFORM-d, 500 MHz): δ (ppm) 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,13-3,23 (m, 2H), 2,95-3,13 (m, 2H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,07-2,24 (m, 2H), 1,58 (s, 3H)
59		Indazol 3 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	392	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,09 (s, 1 H), 8,26 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 8,05 - 8,11 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,44 (d, J=5,58 Hz, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 2,81 - 3,01 (m, 2 H), 2,59 - 2,67 (m, 2 H), 1,93 - 2,27 (m, 2 H), 1,47 (s, 3 H)

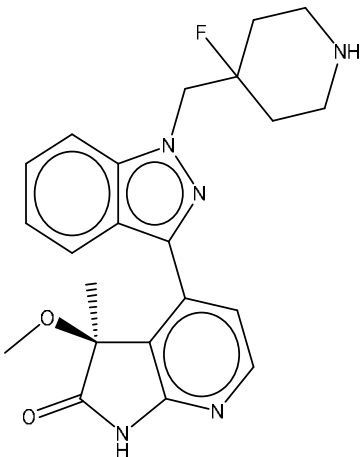
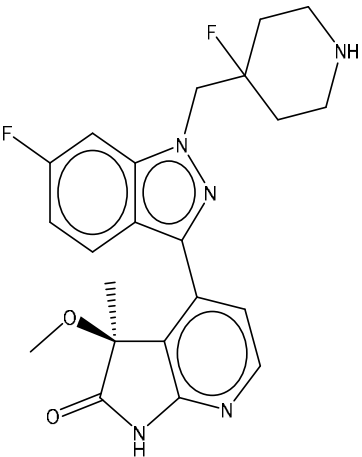
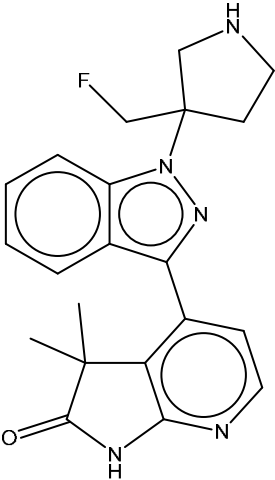
60		Indazol 3 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	375,1	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ 11,11 (s, 1H), 8,68 (dd, J=1,47, 4,40 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=1,47, 8,22 Hz, 1H), 8,27 (d, J=5,43 Hz, 1H), 7,46 (d, J=5,58 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=4,40, 8,22 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,56-3,65 (m, 2H), 2,97-3,15 (m, 2H), 2,53- 2,62 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,50 (s, 3H)
61		Indazol 1	396	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,32 (s, 1H), 9,28-9,59 (m, 1H), 8,76-9,10 (m, 1H), 8,29-8,35 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51-7,61 (m, 1H), 7,26-7,45 (m, 2H), 5,02-5,57 (m, 2H), 3,33-3,81 (m, 3H), 3,17-3,32 (m, 1H), 2,89- 3,03 (m, 1H), 2,71-2,87 (m, 3H), 2,15-2,31 (m, 1H), 1,44-1,75 (m, 3H)
62		Indazol 1 (usando indazol especifico 3 como compuesto III)	387,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,10 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,34 (ddd, J = 8,0, 7,1, 0,6 Hz, 1H), 3,45- 3,57 (m, 2H), 2,99 (br s, 1H), 2,86- 2,96 (m, 2H), 2,64 (ddd, J = 11,7, 8,1, 3,1 Hz, 2H), 2,17-2,29 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,39 (s, 3H)

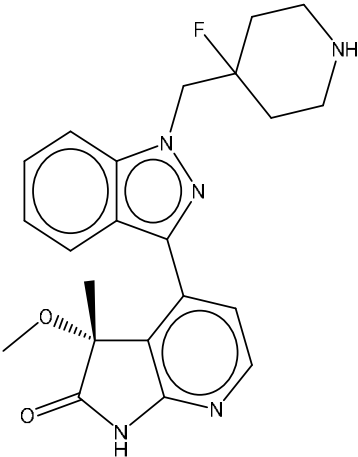
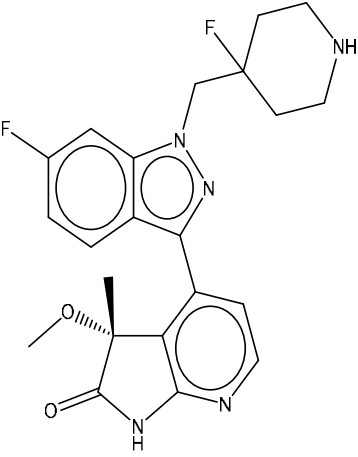
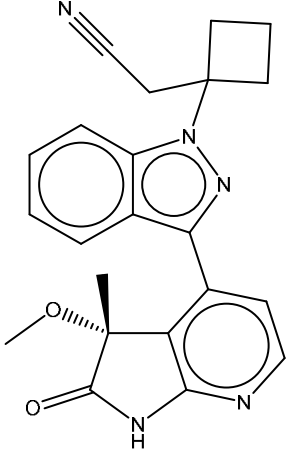
63		Indazol 4	406	RNM de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 11,39-11,88 (m, 1H), 11,16 (br s, 1H), 8,23 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,88-8,11 (m, 1H), 7,82 (br t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16-7,71 (m, 3H), 4,72-5,44 (m, 2H), 3,43 (s, 6H), 2,86-3,04 (m, 3H), 1,15-1,62 (m, 9H)
64		Indazol 3 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de OHMe)	442,1	RNM de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,10 (s, 1 H), 8,28 (d, J=5,58 Hz, 1 H), 8,19 - 8,24 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,55 - 7,66 (m, 1 H), 7,41 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 5,77 (s, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 2,69 (m, J=9,20, 6,10, 3,20 Hz, 4 H), 1,93 - 2,31 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H)
65		Indazol 2 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de MeEt)	362,1	RNM de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,12 (s, 1 H), 8,18 - 8,27 (m, 1 H), 7,85 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 7,79 - 7,83 (m, 1 H), 7,49 (ddd, J=8,36, 7,04, 1,03 Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 5,33 - 5,43 (m, 1 H), 3,36 - 3,40 (m, 1 H), 3,33 - 3,34 (m, 1 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 3,02 - 3,06 (m, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H), 2,14 - 2,36 (m, 2 H), 1,64 - 2,04 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 0,32 - 0,44 (m, 3 H)

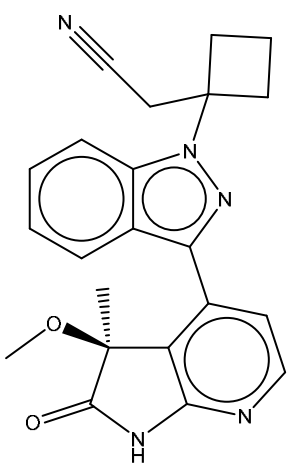
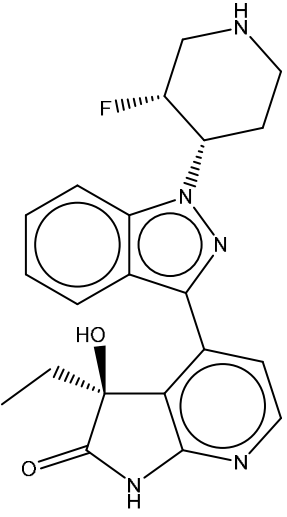
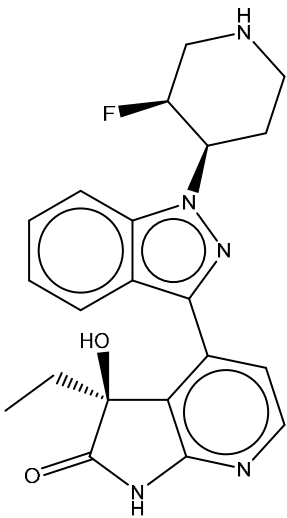
66		Indazol 2 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de MeEt)	362,1	RNM de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,22 (s, 1 H), 8,23 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 7,25 - 7,26 (m, 1 H), 5,56 - 5,69 (m, 1 H), 3,70 - 3,77 (m, 1 H), 3,42 - 3,45 (m, 1 H), 3,38 - 3,40 (m, 2 H), 3,29 - 3,30 (m, 1 H), 2,27 - 2,49 (m, 2 H), 1,68 - 1,94 (m, 2 H), 1,30 - 1,33 (m, 3 H), 0,38 - 0,48 (m, 3 H)
67		Indazol 1	410,1	RNM de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆ , 300K) δ ppm 11,34 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 9,26 - 9,52 (m, 1 H), 8,46 - 8,85 (m, 1 H), 8,25 - 8,35 (m, 1 H), 7,72 - 7,91 (m, 2 H), 7,46 - 7,60 (m, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, 1 H), 4,60 - 5,12 (m, 2 H), 3,12 - 3,58 (m, 3 H), 2,65 - 2,91 (m, 4 H), 1,55 - 2,16 (m, 7 H)
68		Indazol 1 (usando indazol específico 3 como compuesto III y el compuesto II' obtenido del isómero 1 de EtOH)	388,1	RNM de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,12 (s, 1 H), 8,28 (d, J=5,57 Hz, 1 H), 8,07 - 8,17 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,49 - 7,52 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 3,39 - 3,57 (m, 2 H), 2,57 - 3,05 (m, 4 H), 2,23 (m, J=11,00 Hz, 1 H), 1,80 - 2,05 (m, 3 H), 0,47 (t, J=1,00 Hz, 3 H)

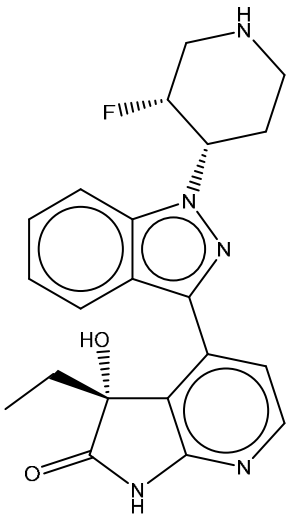
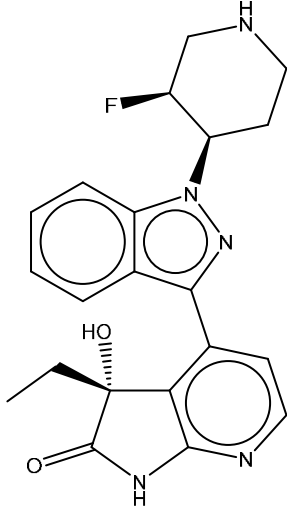
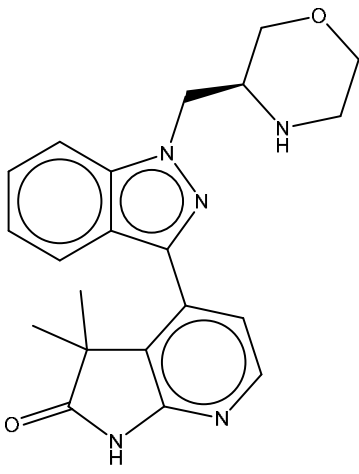
69		Indazol 1 (usando indazol específico 3 como compuesto III y el compuesto II' obtenido del isómero 2 de EtOH)	388,1	RNM de 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,13 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,62 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,56 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J=0,86, 7,15, 8,38 Hz, 1H), 7,51 (d, J=5,38 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,54 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,44-3,53 (m, 2H), 2,86-3,00 (m, 2H), 2,63 (ddd, J=3,55, 6,11, 9,17 Hz, 2H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 1H), 0,47 (t, J=7,46 Hz, 3H)
70		Indazol 2	366,1	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ 11,17 (s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 9,42 (br s, 1H), 8,23 (d, J=5,43 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,23 (d, J=5,43 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,65- 5,70 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,40-3,58 (m, 3H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,40 (qd, J=6,58, 12,82 Hz, 1H), 1,23-1,37 (m, 6H)
71		Indazol 2	382,0; 383,9	RNM de 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,18 (s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,24 (d, J=5,38 Hz, 1H), 8,11 (d, J=1,47 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=1,83, 8,68 Hz, 1H), 7,23 (d, J=5,38 Hz, 1H), 5,71-5,77 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 1H), 3,47-3,66 (m, 2H), 3,40- 3,46 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,36-2,43 (m, 1H), 1,17-1,42 (m, 6H)

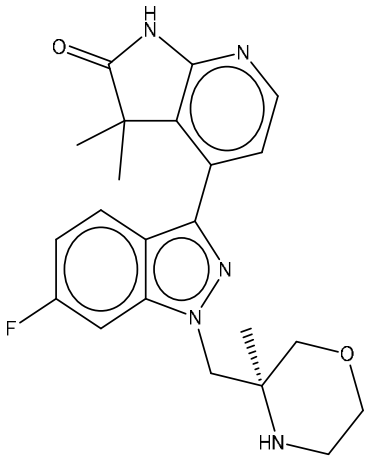
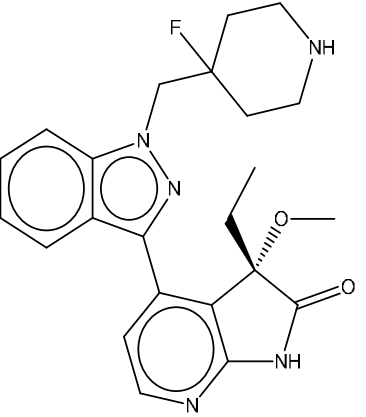
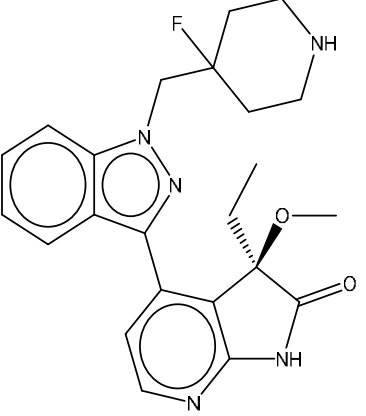
72		Indazol 2	366	RNM de 1H (DMSO-d₆, 600 MHz): δ (ppm) 11,19 (s, 1H), 9,19-9,55 (m, 2H), 8,24 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 12,5$, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (td, $J = 7,9$, 4,3 Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,70-5,81 (m, 1H), 3,86-3,90 (m, 1H), 3,62 (dq, $J = 12,2$, 6,1 Hz, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 2,51-2,65 (m, 2H), 1,21-1,35 (m, 6H)
73		Indazol 2	366,1	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,16 (s, 1 H), 8,99 - 9,97 (m, 2 H), 8,22 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 1 H), 7,22 - 7,31 (m, 1 H), 5,65 - 6,16 (m, 1 H), 3,81 - 3,89 (m, 1 H), 3,37 - 3,58 (m, 3 H), 2,54 - 2,63 (m, 1 H), 2,34 - 2,45 (m, 1 H), 1,31 (s, 6 H)
74		Indazol 2	416,1	RNM de 1H (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ (ppm) = 11,21 (s, 1H), 9,61 - 9,31 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,1$, 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,06 - 5,79 (m, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 1H), 3,58 - 3,40 (m, 3H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,42 (td, $J = 6,4$, 13,3 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

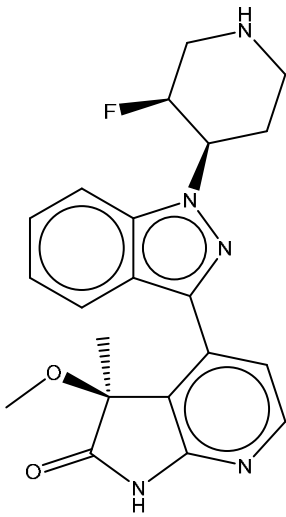
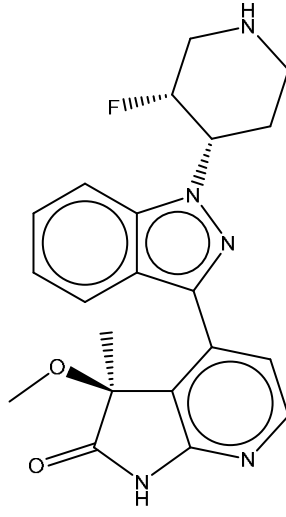
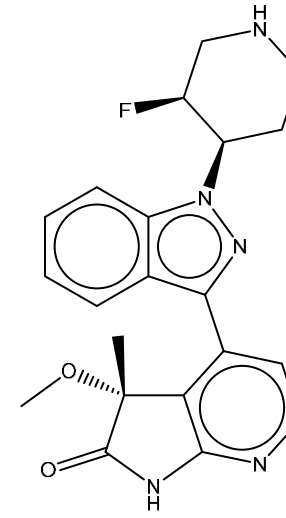
75		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	410,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,32 (s, 1H), 8,55-9,10 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,4, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 2H), 3,21-3,34 (m, 2H), 2,92-3,04 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,86-2,17 (m, 4H), 1,68 (s, 3H)
76		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	428,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,34 (s, 1H), 8,53-9,00 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 4,74-4,98 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 2,91-3,04 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,86-2,17 (m, 4H), 1,65 (s, 3H)
77		Indazol 5	380,3	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,11 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,63-4,98 (m, 2H), 3,61 (br s, 2H), 2,81-3,17 (m, 3H), 2,63 (tt, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)

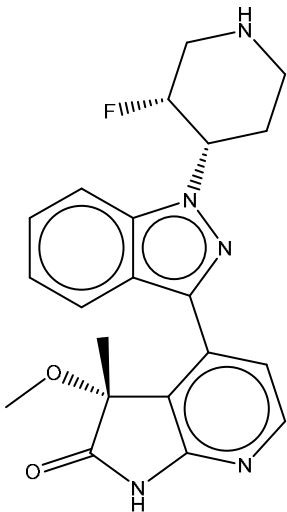
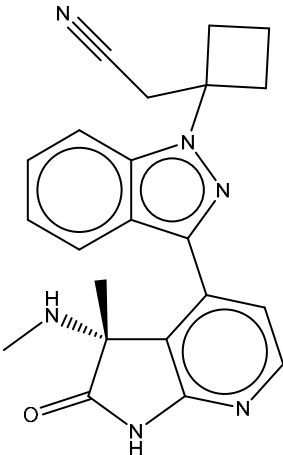
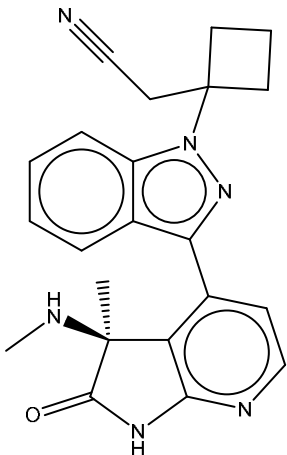
78		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de OHMe)	410,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,32 (s, 1H), 8,54-9,01 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 7,5, 0,7 Hz, 1H), 4,82-4,98 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,85-2,17 (m, 4H), 1,68 (s, 3H)
79		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de OHMe)	428,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,34 (s, 1H), 8,54-8,97 (m, 2H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,73-4,99 (m, 2H), 3,23-3,33 (m, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,84-2,15 (m, 4H), 1,65 (s, 3H)
80		Indazol 3 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de OHMe)	388,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,29 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,15-2,27 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,59 (s, 3H)

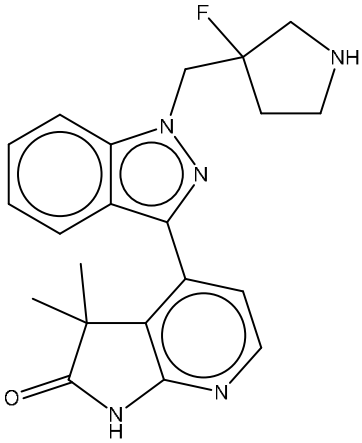
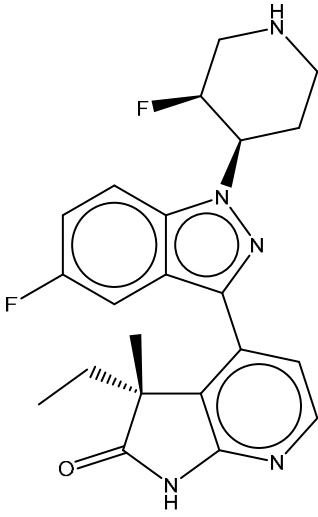
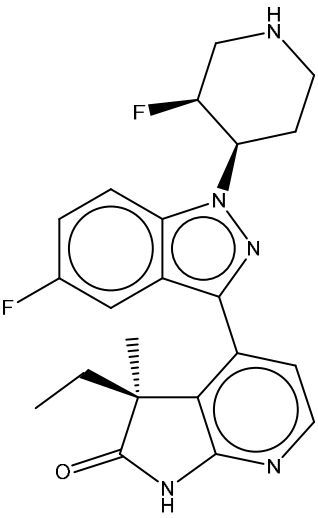
81		Indazol 3 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	388,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,29 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 2H), 2,86-3,07 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,59 (s, 3H)
82		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de EtOH)	396	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,12 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,09-5,31 (m, 1H), 4,75-5,02 (m, 1H), 3,12-3,25 (m, 2H), 2,95-3,08 (m, 1H), 2,77 (br t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,77-1,97 (m, 3H), 0,42 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
83		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de EtOH)	396,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,13 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,13-5,27 (m, 1H), 4,77-4,92 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 2H), 2,94-3,07 (m, 1H), 2,79 (br t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,50 (dt, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,2, 2,5 Hz, 1H), 1,83 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

84		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de EtOH)	396,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,11 (br d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,4, 7,0, 0,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,11-5,23 (m, 1H), 4,81-4,97 (m, 1H), 3,12-3,25 (m, 2H), 2,91-3,07 (m, 1H), 2,77 (br t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H), 1,77-1,97 (m, 3H), 0,42 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
85		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de EtOH)	396,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,13 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,08-5,35 (m, 1H), 4,74-4,92 (m, 1H), 3,10-3,24 (m, 2H), 2,90- 3,07 (m, 1H), 2,79 (br t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,50 (dt, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,5, 2,3 Hz, 1H), 1,83 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
86		Indazol 4	378,3	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,10 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,77-7,87 (m, 2H), 7,49 (ddd, J = 8,4, 6,9, 0,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,53- 3,73 (m, 2H), 3,38 (td, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 3H), 2,64- 2,93 (m, 2H), 1,36 (d, J = 16,1 Hz, 6H)

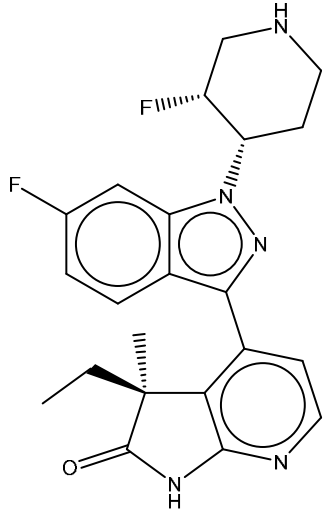
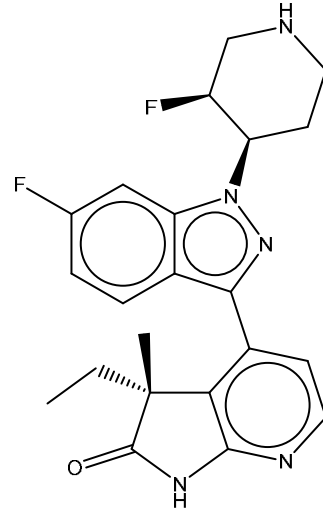
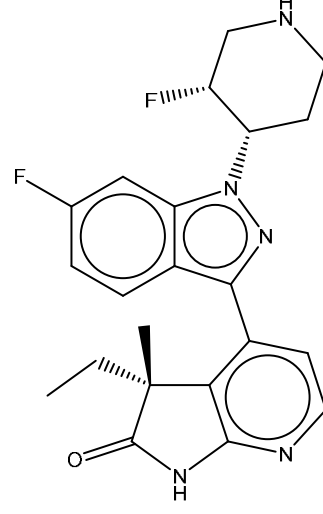
87		Indazol 4	410,4	RNM de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 10,98-11,25 (m, 1H), 8,22 (br d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,77-7,87 (m, 1H), 7,72 (br d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,06-7,18 (m, 1H), 4,64 (br d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 4,44-4,56 (m, 1H), 3,40-3,73 (m, 4H), 3,03-3,13 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,16-2,42 (m, 1H), 1,35 (br d, $J = 1,5$ Hz, 6H), 0,95 (br s, 3H)
88		Indazol 1 (sintetizado a partir de racémico y separado en purificación quiral con el método B, isómero 1 de OMe/Et)	424,3	RNM de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 11,01-11,60 (m, 1H), 8,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,67-7,83 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,57-4,84 (m, 2H), 2,61-2,87 (m, 7H), 2,10-2,38 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 1H), 1,49-1,80 (m, 4H), 0,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
89		Indazol 1 (sintetizado a partir de racémico y separado en purificación quiral con el método B, isómero 2 de OMe/Et)	424,3	RNM de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 10,85-11,72 (m, 1H), 8,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,58-4,85 (m, 2H), 2,59-2,88 (m, 7H), 2,32 (dd, $J = 12,6, 7,7$ Hz, 1H), 1,82-2,19 (m, 2H), 1,47-1,81 (m, 4H), 0,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

90		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	396,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,23 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,85 (d, J = 51,2 Hz, 1H), 3,13-3,22 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 37,6, 13,2 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,18 (br s, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,54 (s, 3H)
91		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de OHMe)	396,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,25 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,7 Hz, 1H), 5,04-5,14 (m, 1H), 4,86 (d, J = 50,3 Hz, 1H), 3,15-3,22 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 37,7, 14,1 Hz, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,16 (br s, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H)
92		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de OHMe)	396	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,25 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,02-5,11 (m, 1H), 4,89 (d, J = 50,5 Hz, 1H), 3,15-3,27 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 37,9, 13,9 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,21 (br s, 1H), 1,85-1,91 (m, 1H), 1,54 (s, 3H)

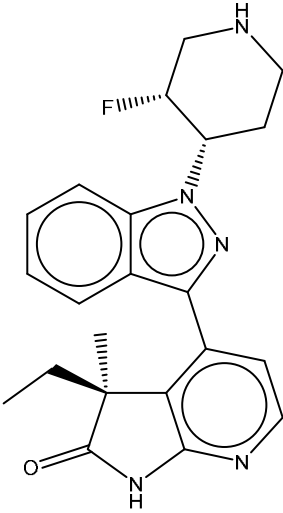
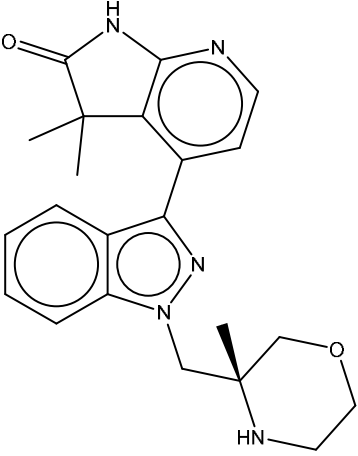
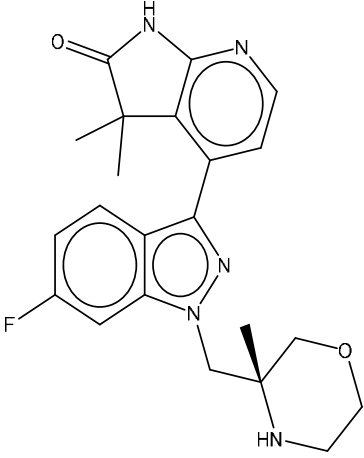
93		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de OHMe)	396,1	RNM de ¹ H (DMSO-d ₆ , 600 MHz): δ (ppm) 11,26 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,09 (br d, J = 19,8 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 50,9 Hz, 1H), 3,15-3,21 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 38,6, 15,3 Hz, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,15 (br s, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H)
94		Indazol 1 (usando indazol específico 3 como compuesto III y sintetizado a partir de racémico y separado en purificación quiral con el método A, isómero 2 de NHMe/Me)	387,3	RNM de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,10 (s, 1 H), 0,00 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 7,68 (d, J=8,51 Hz, 1 H), 7,51 (m, J=5,40 Hz, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 3,47 - 3,58 (m, 2 H), 2,96 - 3,07 (m, 1 H), 2,86 - 2,95 (m, 2 H), 2,59 - 2,69 (m, 2 H), 1,94 - 2,29 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H)
95		Indazol 1 (usando indazol específico 3 como compuesto III y sintetizado a partir de racémico y separado en purificación quiral con el método A, isómero 1 de NHMe/Me)	387,3	RNM de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,10 (s, 1 H), 8,25 (d, J=5,58 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=8,22 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,44 - 7,58 (m, 2 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 3,47 - 3,60 (m, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 1,96 - 2,29 (m, 2 H), 1,88 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H)

96		Indazol 2	380,3	RNM de 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,14 (s, 1H), 9,83 - 9,17 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 5,22 - 5,03 (m, 2H), 3,72 - 3,53 (m, 1H), 3,53 - 3,24 (m, 3H), 2,48 - 2,32 (m, 1H), 2,26 - 2,08 (m, 1H), 1,36 (d, J = 8,3 Hz, 6H)
97		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de MeEt)	412,3	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 10,75-11,39 (m, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,06-5,19 (m, 1H), 4,77-4,94 (m, 1H), 3,11-3,26 (m, 2H), 2,92-3,07 (m, 1H), 2,75 (br t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,61 (qd, J = 12,3, 3,9 Hz, 1H), 2,28 (br s, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,89 (br d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 0,34 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
98		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de MeEt)	412,3	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ 10,04-11,93 (m, 1H), 8,21 (d, J=5,43 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=4,26, 9,24 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=2,27, 9,17 Hz, 1H), 7,42 (dt, J=2,35, 9,02 Hz, 1H), 7,30 (d, J=5,43 Hz, 1H), 5,07-5,16 (m, 1H), 4,77-4,93 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 2H), 2,93-3,04 (m, 1H), 2,75 (br t, J=12,25 Hz, 1H), 2,60 (dq, J=4,18, 12,40 Hz, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,95-2,42 (m, 1H), 1,88 (br d, J=9,24 Hz, 1H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,34 (t, J=7,41 Hz, 3H)

99		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de MeEt)	412,3	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 (d, J=5,43 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=4,18, 9,17 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=2,35, 9,24 Hz, 1H), 7,42 (dt, J=2,42, 9,06 Hz, 1H), 7,32 (d, J=5,43 Hz, 1H), 5,07-5,17 (m, 1H), 4,77- 4,93 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 4H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,75 (br t, J=12,47 Hz, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,89 (br d, J=9,68 Hz, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 0,38 (t, J=7,41 Hz, 3H)
100		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de MeEt)	412,3	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ 11,11 (br s, 1H), 8,21 (d, J=5,43 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=4,25, 9,10 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=2,27, 9,17 Hz, 1H), 7,42 (dt, J=2,42, 9,06 Hz, 1H), 7,32 (d, J=5,43 Hz, 1H), 5,05-5,17 (m, 1H), 4,73-4,92 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 1H), 2,75 (br t, J=12,32 Hz, 1H), 2,52-2,65 (m, 1H), 1,96-2,35 (m, 2H), 1,89 (br d, J=9,54 Hz, 1H), 1,67-1,74 (m, 1H), 1,34-1,39 (m, 3H), 0,38 (t, J=7,41 Hz, 3H)
101		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de MeEt)	412,3	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,82- 7,90 (m, 2H), 7,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 4,98-5,10 (m, 1H), 4,77-4,93 (m, 1H), 3,12-3,22 (m, 3H), 2,91-3,06 (m, 2H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,55- 2,67 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,87 (br dd, J = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

102		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de MeEt)	412,3	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 10,86-11,42 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,80-7,93 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 4,96-5,17 (m, 1H), 4,69-4,92 (m, 1H), 3,17 (br d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,91-3,06 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 13,7, 7,1 Hz, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,88 (br dd, J = 12,6, 3,1 Hz, 1H), 1,69 (dd, J = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 0,38 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
103		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de MeEt)	412,3	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 10,83-11,36 (m, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 4,97-5,11 (m, 1H), 4,84 (d, J = 52,8 Hz, 1H), 3,13-3,22 (m, 2H), 2,91-3,06 (m, 1H), 2,69- 2,78 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,30 (br s, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 0,38 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
104		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de MeEt)	412,3	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83- 7,89 (m, 2H), 7,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,98- 5,11 (m, 1H), 4,78-4,93 (m, 1H), 3,12-3,23 (m, 3H), 2,93-3,04 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 13,3, 7,5 Hz, 1H), 1,87 (br dd, J = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

105		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de MeEt)	394,3	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ 11,11 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 1H), 4,85 (d, J = 51,2 Hz, 1H), 3,22 - 2,93 (m, 3H), 2,77 (br t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,38 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
106		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de MeEt)	394,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz) δ 11,11 (s, 1H), 8,22 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,32 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,00-5,20 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,90-3,10 (m, 1H), 2,77 (td, J=1,0, 12,2 Hz, 1H), 2,65 (qd, J=4,2, 12,5 Hz, 1H), 2,1-2,3 (m, 1H), 2,03 (spt, J=7,6 Hz, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,65 (spt, J=7,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 0,33 (t, J=7,5 Hz, 3H)
107		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 2 de MeEt)	394,1	RNM de 1H (DMSO-d6, 600 MHz): δ (ppm) 11,10 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 7,5, 0,7 Hz, 1H), 5,02-5,19 (m, 1H), 4,74-4,95 (m, 1H), 3,09-3,24 (m, 2H), 3,01 (dd, J = 38,7, 14,7 Hz, 1H), 2,76 (br t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,13 (br dd, J = 4,2, 3,3 Hz, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 0,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

108		Indazol 1 (usando el compuesto II' obtenido del isómero 1 de MeEt)	394,1	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,3, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,0, 7,0, 0,7 Hz, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 1H), 4,85 (d, J = 51,4 Hz, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,07 - 2,91 (m, 2H), 2,77 (br t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,89 (br dd, J = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
109		Indazol 4	392,1	RNM de 1H (600 MHz, DMSO-d6) δ 11,10 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,65 (br d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 2,74 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,36 (s, 6H), 0,96 - 0,91 (m, 3H)
110		Indazol 4	410,4	RNM de 1H (DMSO-d6, 500 MHz): δ (ppm) 11,13 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,60- 3,67 (m, 1H), 3,55 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,29-3,30 (m, 1H), 3,08 (ddd, J = 12,3, 8,6, 3,1 Hz, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,21-2,39 (m, 1H), 1,35 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 0,95 (s, 3H)

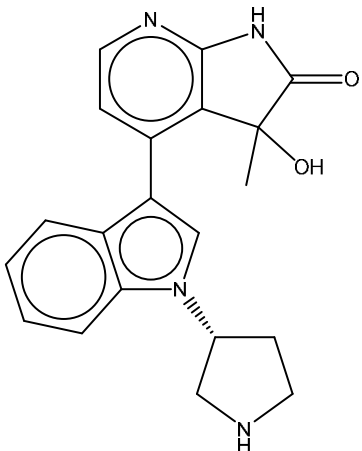
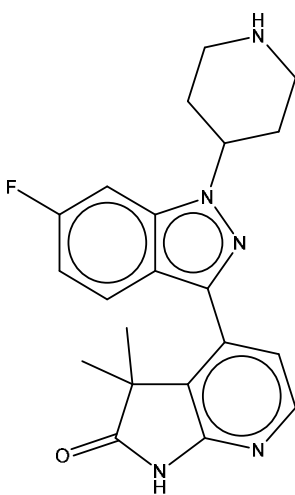
111		Indol 1	349	RNM de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 10,97 (s, 1H), 9,49 (br s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,14 (dd, $J = 5,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,9, 4,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 5,42 (dt, $J = 19,1, 7,2$ Hz, 1H), 3,99 (br s, 2H), 3,18-3,60 (m, 4H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,27-2,42 (m, 1H), 1,27 (s, 1,5H), 1,24 (s, 1,5H)
112		Indazol 1	380	RNM de ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ (ppm) 11,16 (s, 1H), 8,66-9,16 (m, 2H), 8,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 9,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,16 (td, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 5,07 (tt, $J = 11,4, 3,9$ Hz, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,51 (br d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,06-3,21 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 2H), 2,21 (br d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,36 (s, 6H)

Tabla 1: Compuestos inhibidores de PKC-theta específicos de la divulgación.

Actividad de PKC-theta, profármacos y metabolitos de compuestos.

PKC-theta se expresa selectivamente en los linfocitos T y desempeña un papel importante en la activación de las células T maduras desencadenada por receptores de antígenos de células T (TCR), y la posterior liberación de citoquinas como IL-2 y la proliferación de células T (Isakov y Altman, Annu. Rev. Immunol., 2002, 20, 761-94). Por lo tanto, la reducción de los niveles de IL-2 es indicativa de una respuesta deseable que podría proporcionar un tratamiento para enfermedades y trastornos como los descritos en el presente documento, tales como enfermedades autoinmunes y oncológicas.

Debido a su implicación en la activación de las células T, la inhibición selectiva de PKC-theta puede reducir la inflamación dañina mediada por Th17 (mediadora de enfermedades autoinmunes) o por Th2 (causante de alergias) (Madouri et al, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 139 (5): 2007, págs. 1650-1666) sin disminuir la capacidad de las células T para deshacerse de las células infectadas por virus. Los inhibidores se podrían usar en las respuestas inmunitarias adaptativas mediadas por células T. La inhibición de PKC-theta regula a la baja los factores de transcripción (NF- κ B, NF-AT) y da lugar a una menor producción de IL-2. Se observó que los animales sin PKC-theta son resistentes a algunas enfermedades autoinmunes. (Zanin-Zhorov et al., Trends in Immunology. 2011, 32(8): 358-363). Por lo tanto, PKC-theta es una diana interesante para posibles terapias contra el cáncer y las enfermedades autoinmunes.

Estudios en ratones deficientes en PKC-theta han demostrado que, si bien las respuestas antivirales son independientes de la actividad de PKC-theta, las respuestas de las células T asociadas a enfermedades autoinmunes dependen de PKC-theta (Jimenez et al., J. Med. Chem. 2013, 56(5) págs. 1799-1810). Así pues, se espera que una inhibición potente y selectiva de PKC-theta bloquee las respuestas autoinmunes de las células T sin comprometer la inmunidad antiviral. Sin embargo, la similitud de las isoformas de la PKC, en particular PKC-delta, y la selectividad sobre otras proteínas quinasas representan un reto para el desarrollo de un inhibidor de PKC adecuado para uso clínico.

Para abordar estas preocupaciones, en algunos aspectos y modalidades, los compuestos (o "agentes activos") de la divulgación pueden proporcionar beneficiosamente una inhibición potente y selectiva (con una selectividad superior a 5 veces, preferiblemente superior a 20 veces mediante una medida adecuada, tal como pIC₅₀ en un ensayo adecuado) de PKC-theta sobre otras isoformas de PKC, tales como PKC-delta, y otras quinasas.

Los agentes activos o compuestos de la presente invención se pueden proporcionar como profármacos de compuestos de la divulgación.

El término “agente activo” se utiliza normalmente para referirse a un compuesto según la divulgación que tiene actividad inhibidora contra PKC-theta, especialmente en condiciones fisiológicas. Sin embargo, a menudo el agente activo puede ser difícil de administrar o llevar al lugar fisiológico de interés, p. ej., debido a su solubilidad, vida media o muchas otras razones químicas o biológicas. Por lo tanto, es conocido el uso de “profármacos” del agente activo para superar barreras fisicoquímicas, biológicas o de otro tipo en la eficacia y/o toxicidad del fármaco. Además, la estrategia de profármacos se puede usar para aumentar la selectividad de los fármacos para su diana prevista. De acuerdo con la divulgación, por lo tanto, los profármacos pueden ser beneficiosos para dirigir el agente activo a los sitios biológicos de interés, evitando ventajosamente, por ejemplo, el estómago (o los pulmones), donde pueden manifestarse efectos secundarios problemáticos e inconvenientes debido a la inhibición localizada de la actividad de PKC-theta.

Un agente activo se puede formar a partir de un compuesto o profármaco de la divulgación mediante el metabolismo del fármaco *in vivo*, y/o por escisión química o enzimática del profármaco *in vivo*. Típicamente, un profármaco puede ser un compuesto farmacológicamente inactivo que requiere una transformación química o enzimática para convertirse en un agente activo y eficaz dentro del organismo en el que se pretende que ejerza su efecto terapéutico. Por otra parte, dado que un profármaco puede, en algunas modalidades, tener una similitud estructural muy estrecha con el agente activo, en algunas de dichas modalidades, el profármaco también puede tener actividad contra la diana PKC-theta. Este puede ser particularmente el caso en el que el agente activo se forma a partir de un compuesto o profármaco de la divulgación mediante el metabolismo o una transformación química menor, de manera que el metabolito esté estrechamente relacionado con el compuesto/profármaco original. En consecuencia, los profármacos de la divulgación pueden ser inhibidores activos de PKC-theta. Según sea adecuado, sin embargo, dichos profármacos se pueden caracterizar por tener menor actividad de inhibición contra PKC-theta que el fármaco/agente activo que se deriva del profármaco de la divulgación.

Por otro lado, cuando el efecto terapéutico se deriva de la liberación del agente activo de una entidad química mayor, entonces el agente activo/compuesto/fármaco final puede tener diferencias estructurales significativas en comparación con el profármaco del que se derivó. En tales casos, el profármaco puede “enmascarar” eficazmente la(s) forma(s) del agente activo, y en tales casos el profármaco puede ser completamente o esencialmente completamente inactivo en condiciones fisiológicas.

Formas de dosificación, medicamentos y productos farmacéuticos

Los compuestos, moléculas o agentes de la divulgación se pueden usar para tratar (p. ej., curar, aliviar o prevenir) una o más enfermedades, infecciones o trastornos. Por lo tanto, de acuerdo

con la divulgación, los compuestos y moléculas se pueden fabricar en medicamentos o se pueden incorporar o formular en composiciones farmacéuticas.

Las moléculas, compuestos y composiciones de la divulgación se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, los métodos de administración incluyen intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o tópicamente en la piel. También se conocen sistemas de administración que incluyen, por ejemplo, la encapsulación en liposomas, microgeles, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. También se prevé el uso de cualquier otro sistema de administración adecuado conocido en la técnica. La administración puede ser sistémica o local. El modo de administración puede dejarse a discreción del profesional médico.

Por supuesto, la dosis administrada variará en función de factores conocidos, tales como las propiedades farmacodinámicas del agente activo particular, el modo y la vía de administración elegidos, la edad, el estado de salud y el peso del receptor, la naturaleza de la enfermedad o trastorno a tratar, la extensión de los síntomas, cualquier tratamiento simultáneo o concurrente, la frecuencia del tratamiento y el efecto deseado. En general, se puede esperar una dosis diaria de agente activo de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal. En algunas aplicaciones, la dosis puede estar comprendida, según sea adecuado, en el rango desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 25 mg/kg, o entre aproximadamente 0,5 y 10 mg/kg.

Dependiendo de factores conocidos, tales como los señalados anteriormente, la dosis requerida del agente activo se puede administrar en una única dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de, por ejemplo, dos, tres o cuatro veces al día. Según sea adecuado, el régimen de tratamiento terapéutico de acuerdo con la divulgación está concebido para una dosis diaria única o para una dosis diaria dividida en dos dosis.

Las formas de dosificación de las composiciones farmacéuticas de la divulgación adecuadas para administración pueden contener desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 2.000 mg del principio activo por unidad. Típicamente, la dosis diaria de los compuestos puede ser de al menos aproximadamente 10 mg y como máximo aproximadamente 1.500 mg por dosis humana; como por ejemplo entre aproximadamente 25 y 1.250 mg o, según sea adecuado, entre aproximadamente 50 y 1.000 mg. Normalmente, la dosis diaria de compuestos puede ser como máximo de aproximadamente 1000 mg. En dichas composiciones, el compuesto de la invención estará presente ordinariamente en una cantidad de aproximadamente 0,5-95 % en peso con base en el peso total de la composición.

Por “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se entiende una cantidad de compuesto o composición de la divulgación que es eficaz para curar, inhibir, aliviar, reducir o

prevenir los efectos adversos de las enfermedades o trastornos a tratar, o la cantidad necesaria para lograr un efecto fisiológico o bioquímicamente detectable. Así, en la cantidad eficaz, el compuesto o agente es capaz de producir el efecto terapéutico, ameliorativo, inhibitorio o preventivo deseado en relación con la enfermedad o trastorno. Beneficiosamente, una cantidad eficaz del compuesto o la composición de la divulgación puede tener el efecto de inhibir PKC-theta. Las enfermedades o trastornos que pueden beneficiarse de la inhibición de PKC-theta incluyen, por ejemplo, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, cánceres y/o enfermedades oncológicas, tales como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la psoriasis, el síndrome de Sjogren y el lupus eritematoso sistémico o afecciones vasculíticas, cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos, incluyendo la leucemia mielógena crónica, la leucemia mieloide, el linfoma no Hodgkin y otros linfomas de células B.

Para aplicaciones terapéuticas, la cantidad efectiva o terapéuticamente efectiva de un compuesto/agente activo de la divulgación puede ser al menos aproximadamente 50 nM o al menos aproximadamente 100 nM; normalmente al menos aproximadamente 200 nM o al menos aproximadamente 300 nM en la sangre del sujeto. La cantidad eficaz o terapéuticamente eficaz puede ser como máximo aproximadamente 5 μ M, como máximo aproximadamente 3 μ M, según sea adecuado como máximo aproximadamente 2 μ M y típicamente como máximo aproximadamente 1 μ M en la sangre del sujeto. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser como máximo aproximadamente 500 nM, tal como por ejemplo entre aproximadamente 100 nM y 500 nM. En algunas modalidades, la cantidad de compuesto terapéutico se mide en el suero del sujeto y las concentraciones anteriores se pueden aplicar luego a la concentración sérica de los compuestos de la divulgación.

Cuando se administra a un sujeto, un compuesto de la divulgación se administra adecuadamente como un componente de una composición que comprende un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Uno o más portadores farmacéuticamente aceptables adicionales (tales como diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos) se pueden combinar con el compuesto de la divulgación en una composición farmacéutica. *"Remington's Pharmaceutical Sciences"* de E. W. Martin describe portadores farmacéuticamente aceptables adecuados. Las formulaciones y composiciones farmacéuticas de la divulgación se formulan de conformidad con los estándares regulatorios y de acuerdo con la vía de administración elegida.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos farmacéuticos pueden ser solución salina, goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Cuando se administran a un sujeto, los vehículos farmacéuticamente aceptables son generalmente estériles. El agua es un vehículo adecuado cuando el compuesto se va a

administrar por vía intravenosa. También se pueden emplear soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, en particular para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores.

Los medicamentos y las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, geles, cápsulas (por ejemplo, cápsulas que contienen líquidos o polvos), formulaciones de liberación modificada (tales como formulaciones de liberación lenta o sostenida), supositorios, emulsiones, aerosoles, sprays, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para su uso. Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19ª ed., 1995, véanse, por ejemplo, las páginas 1447-1676,

Según sea adecuado, las composiciones terapéuticas o medicamentos de la divulgación se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para la administración oral (más adecuadamente para seres humanos). Las composiciones para administración oral pueden presentarse en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Por tanto, en una modalidad, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula, comprimido o píldora.

Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente apetecible. Cuando la composición está en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, con el fin de proporcionar una liberación sostenida del agente activo durante un período de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto impulsor osmóticamente activo también son adecuadas para las composiciones administradas por vía oral. En estas formas de dosificación, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto impulsor, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una abertura. Estas formas de dosificación pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero, a diferencia de los perfiles enriquecidos de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo tal como el monoestearato de glicerol o el

estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos son preferiblemente de calidad farmacéutica. En el caso de las formulaciones orales, el lugar de liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (el duodeno, el yeyuno o el íleon) o el intestino grueso. Un experto en la materia es capaz de preparar formulaciones que no se disuelvan en el estómago, pero que liberen el material en el duodeno o en cualquier otra parte del intestino. De manera adecuada, la liberación evitará los efectos nocivos del ambiente estomacal, ya sea mediante la protección del compuesto (o composición) o mediante la liberación del compuesto (o composición) más allá del ambiente estomacal, tal como en el intestino. Para garantizar una resistencia gástrica total, sería esencial un recubrimiento impermeable hasta un pH de 5,0 como mínimo. Ejemplos de los ingredientes inertes más comunes que se utilizan como recubrimientos entéricos son trimelitato de acetato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, ftalato de acetato de celulosa (CAP), Eudragit L, Eudragit S y Shellac, los cuales se pueden usar como películas mixtas.

Si bien puede ser beneficioso proporcionar composiciones terapéuticas y/o compuestos de la divulgación en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo, para mejorar el cumplimiento del paciente y para facilitar la administración, en algunas modalidades los compuestos o composiciones de la divulgación pueden causar efectos secundarios indeseables, tales como inflamación intestinal, lo que puede causar la terminación prematura de un régimen de tratamiento terapéutico. Por lo tanto, en algunas modalidades, el régimen de tratamiento terapéutico se adapta para dar cabida a “vacaciones de tratamiento”, por ejemplo, uno o más días de no administración. Por ejemplo, los regímenes de tratamiento y métodos terapéuticos de la divulgación pueden comprender un proceso repetitivo que comprende la administración de la composición o compuesto terapéutico durante varios días consecutivos, seguido de unas vacaciones de tratamiento de uno o más días consecutivos. Por ejemplo, un régimen de tratamiento de la divulgación puede comprender un ciclo repetitivo de administración de la composición o compuesto terapéutico durante entre 1 y 49 días consecutivos, entre 2 y 42 días, entre 3 y 35 días, entre 4 y 28 días, entre 5 y 21 días, entre 6 y 14 días o entre 7 y 10 días, seguido de unas vacaciones de tratamiento de entre 1 y 14 días consecutivos, entre 1 y 12 días, entre 1 y 10 días o entre 1 y 7 días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días).

Para facilitar la disolución del agente terapéutico en el medio acuoso, se puede añadir un tensioactivo como agente humectante. Los tensioactivos pueden incluir detergentes aniónicos tales como laurilsulfato sódico, sulfosuccinato dioctil sódico y sulfonato dioctil sódico. Se pueden usar detergentes catiónicos tales como el cloruro de benzalconio o el cloruro de bencetomio. Los detergentes no iónicos que pueden incluirse en la formulación como tensioactivos incluyendo lauromacrogol 400, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 20, 40, 60, 65 y 80, éster de

ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Estos tensioactivos, cuando se usan, pueden estar presentes en la formulación del compuesto o derivado solos o como una mezcla en diferentes proporciones.

- 5 Típicamente, las composiciones para administración intravenosa comprenden un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante.

- 10 Otra vía de administración adecuada para las composiciones terapéuticas de la divulgación es la administración pulmonar o nasal.

Pueden incluirse aditivos para mejorar la absorción celular del agente terapéutico de la divulgación, tales como los ácidos grasos ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico.

- 15 Los agentes terapéuticos de la divulgación también se pueden formular en composiciones para aplicación tópica en la piel de un sujeto.

- 20 Cuando la invención proporciona más de un compuesto/agente activo para su uso en combinación, por lo general, los agentes se pueden formular por separado o en una sola forma de dosificación, dependiendo del régimen de administración prescrito más adecuado para cada uno de los agentes en cuestión. Cuando los agentes terapéuticos se formulan por separado, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en un régimen de tratamiento que implica la administración simultánea, separada o secuencial con el otro u otros agentes terapéuticos. Él o los otros agentes terapéuticos pueden comprender un compuesto de la
25 divulgación o un agente terapéutico conocido en la técnica.

- Los compuestos y/o composiciones farmacéuticas de la divulgación se pueden formular y ser adecuados para administración al sistema nervioso central (SNC) y/o para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE).

30

La invención se describirá ahora mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Materiales y métodos

- 5 **Preparación de la muestra:** Los polvos se solubilizaron en DMSO-d₆, se agitaron vigorosamente en vórtex hasta que la solución quedó transparente y se transfirieron a un tubo de RMN para la adquisición de datos.

Espectroscopia de RMN:

10

Los experimentos de RMN en estado líquido se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance III de 600 MHz (14,1 Tesla) (600 MHz para ¹H, 151 MHz para ¹³C) utilizando una criosonda de resonancia triple ¹H,¹⁵N,¹³C CP-TCI de 5 mm (Bruker Biospin, Alemania).

- 15 Los experimentos de RMN en estado líquido se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance I de 500 MHz (11,75 Tesla) (500 MHz para ¹H, 125 MHz para ¹³C) utilizando una sonda de resonancia dual BBI de 5 mm (Bruker Biospin, Alemania).

- 20 Los experimentos de RMN en estado líquido se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Avance NEO de 400 MHz (9,4 Tesla) (400 MHz para ¹H, 100 MHz para ¹³C) utilizando una sonda SEI de 5 mm (Bruker Biospin, Alemania).

- 25 Todos los experimentos utilizados para el procedimiento de asignación de resonancia y la elucidación de la estructura de los productos (1D ¹H, 2D ¹H-¹H-COSY, 2D ¹H-¹H-ROESY, 2D ¹H-¹³C-HSQC, 2D ¹H-¹³C-HMBC) se registraron a 300 K. Los cambios químicos de H¹ se informan en δ (ppm) como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), dd (doble doblete), m (multiplete) o br s (singlete ancho).

Cromatografía LCMS:

30

Los valores de cromatografía LCMS se registraron usando los siguientes instrumentos:

- Alliance 2695, UV : PDA 996, MS : ZQ (simple Quad) ZQ2
- Waters UPLC : Acquity, UV : Acquity PDA, MS : Qda
- Waters UPLC : Acquity, UV : Acquity TUV, MS : Qda
- 35 - Waters UPLC : Acquity, UV : Acquity PDA, MS : QDa, ELSD

Los instrumentos se probaron usando una columna Gemini NX-C18 Phenomenex (30 x 2 mm) de 3 μm para el Waters HPLC o una CSH C18 Waters (50 x 2,1 mm), 1,7 μm para el UPLC Waters. Todos ellos emplearon una combinación de los siguientes eluyentes: H₂O + 0,05 % TFA

(v/v) y ACN + 0,035 % TFA (v/v) y un electrospray positivo ES+ como modo de ionización. La detección UV se configuró a 220 y 254 nm.

Las temperaturas se dan en grados Celsius (°C). Los reactivos utilizados en los siguientes ejemplos se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles en el comercio como se describe en el presente documento o mediante métodos conocidos en el arte. Todos los compuestos de la invención se sintetizan según los ejemplos descritos en el presente documento. El progreso de las reacciones descritas en el presente documento se siguió según el caso, por ejemplo, mediante LC, GC o TLC, y, como el experto en la materia comprenderá fácilmente, los tiempos de reacción y las temperaturas se pueden ajustar como corresponda.

Purificación quiral:

15 Método A:

Instrumento: Waters Prep SFC80

Fase estacionaria: Chiralpak IC 5 µm, 250 x 20mm

Fase móvil: CO₂/(EtOH + 0,5 % IPAm) 70/30

Velocidad de flujo: 50 ml/min

20 Detección UV: 220 nm

Temperatura: 40 °C

Presión: 100 bares

Método B:

25 Instrumento: Waters Prep SFC80

Fase estacionaria: Chiralcel OJ-H 5 µm, 250 x 20mm

Fase móvil: CO₂/(EtOH + 0,5 % IPAm) 70/30

Velocidad de flujo: 50 ml/min

Detección UV: λ=254 nm

30 Temperatura: 40 °C - Presión: 100 bares

Abreviaturas

Además de las definiciones anteriores, se utilizan las siguientes abreviaturas en los esquemas sintéticos anteriores y en los siguientes ejemplos. En caso de que una abreviatura utilizada en este documento no se encuentre definida, tendrá el significado generalmente aceptado:

Ac	Acetilo
ACN	Acetonitrilo
40 AcOH	Ácido acético

	BH ₃	Borano
	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	B(OiPr) ₃	Borato de triisopropilo
	CMBP	Cianometiltributylfosforano
5	Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
	DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
	DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	Diisopropiletilamina
10	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	Et	Etilo
	EtOAc	Acetato de etilo
15	Et ₃ N	Trietilamina
	EtOH	Etanol
	Et ₂ O	Éter dietílico
	h	hora
	H ₂ O	agua
20	HCl	Ácido clorhídrico
	iPrOH	Isopropanol
	K ₃ PO ₄	Fosfato tripotásico
	KOAc	Acetato de potasio
	KOH	Hidróxido de potasio
25	min	minutos
	Me	Metilo
	MeCN	Acetonitrilo
	MeO o OMe	Metoxi
	MeOH	Metanol
30	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	MS	Espectrometría de masas
	Ms	Mesilo
	NaOH	Hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
35	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
	nBuLi	n-butil litio
	NBS	N-bromosuccinimida
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
40	NH ₄ HCO ₃	Hidrogenocarbonato de amonio

	Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis trifenilfosfina paladio
	Pd(dppf)Cl ₂	bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)
	Pd/C	Paladio sobre carbono
	Ph	Fenilo
5	rt	Temperatura ambiente (18 a 22 °C)
	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
	TBDPSCI	terc-butil-clorodifenilsilano
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
10	Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
	XPhos	Diciclohexil[2',4',6'-tris(propan-2-il)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfano

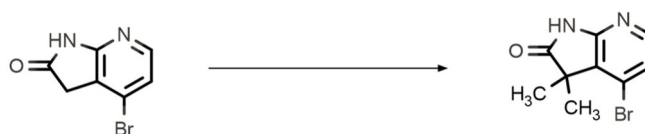
Ejemplo 1 - Rutas de síntesis química

15 Estructuras

Síntesis de la estructura de dimetilo

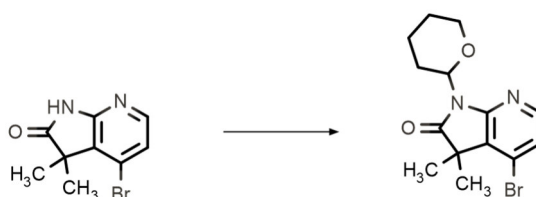
Síntesis de 4-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

20



En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml, se añadió gota a gota a través de un embudo adicional una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio de 1 M (33 ml, 33,4 mmol, 3,8 eqv.) a una solución de 4-bromo-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,00 g, 8,92 mmol, 1 eqv.) en THF anhidro (44 ml, 0,2 N) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió yodometano (1,4 ml, 22,3 mmol, 2,5 eqv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se añadieron una solución NH₄Cl saturada y acetato de etilo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para producir el producto bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo. Se transfirió en fase sólida sobre Dicalite. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 4-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento del 63 %). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 11,26 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 1,39 (s, 6H); *m/z* = 241,2, 243,2 [M+H]⁺.

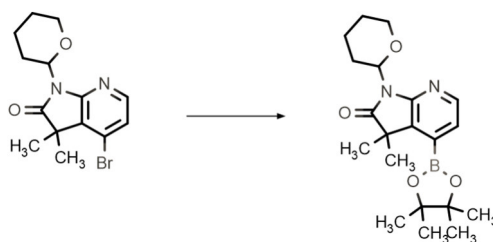
Síntesis de 4-bromo-3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



- 5 En un vial de microondas de 20 ml, se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,68 ml, 7,47 mmol, 3 eqv.) a una solución agitada de 4-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (600 mg, 2,49 mmol) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (95 mg, 0,498 mmol, 0,2 eqv.) en tolueno anhidro (12 ml, 0,2 N). La reacción se agitó a 90 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó al vacío para producir material bruto en forma de un aceite naranja. El material bruto se purificó mediante
- 10 cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar 4-bromo-3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (750 mg, rendimiento del 93 %). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,07 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J*=11,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,56 (qd, *J*=11,2, 10,8, 5,0 Hz, 1H), 2,85 (qd, *J*=13,7, 12,7, 3,8 Hz, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 1H), 1,68 - 1,48 (m, 4H), 1,42 (s, 6H), *m/z* = 325,2, 327,0 [M+H]⁺.
- 15

Síntesis de 3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

20



- Se cargó un vial sellado en nitrógeno con 4-bromo-3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (0,75 g, 2,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,88 g, 3,46 mmol, 1,5 eqv.), acetato de potasio (715 mg, 6,92 mmol, 3 eqv.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (193 mg, 0,231 mmol, 0,1 eqv.) en dioxano anhidro (8 ml, 0,3 N). El vial se selló y desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Dicalite y el filtrado se evaporó hasta que se secó para producir material bruto en forma de un aceite oscuro. El
- 25
- 30 producto bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío

para obtener 3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (490 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite amarillo. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 8,19 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J=11,3$, 2,0 Hz, 1H), 3,96 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 3,64 - 3,44 (m, 1H), 2,89 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,73 - 1,46 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,35 (s, 12H). $m/z = 373,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de la estructura de etilo/metilo

Síntesis de 3,4-dibromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



10

A una solución agitada de 4-bromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (460 mg, 2,07 mmol) en terc-butanol (16 ml, 0,13 N) se añadió en pequeñas porciones bromuro de piridinio-perbromuro (1,46 g, 4,56 mmol, 2,2 eqv.) durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El t-butanol se eliminó al vacío. Se añadió agua seguido de acetato de etilo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a vacío alto para producir 3,4-dibromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (660 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 11,77 (s, 1H), 8,04 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 2,07 (s, 3H); (*producto no estable en LCMS*)

20

Síntesis de 4-bromo-3-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, a temperatura ambiente, se añadió en porciones polvo de zinc (847 mg, 13,0 mmol, 2 eqv.) a una suspensión agitada de 3,4-dibromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,00 g, 6,01 mmol) en una mezcla de metanol (30 ml) y ácido acético (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO_3 hasta lograr un $\text{pH}=6$. La solución se filtró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron para producir 4-bromo-3-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (1,08 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 11,22 (s, 1H), 7,95 (dd, $J=5,7$, 0,8 Hz, 1H), 7,18 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,66 - 3,49 (m, 1H), 1,43 (d, $J=7,6$ Hz, 3H); $m/z = 227,1$, 229,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Síntesis de 4-bromo-3-etil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



A -78 °C, bajo una corriente de argón, se añadió gota a gota una solución de [bis(trimetilsilil)amida] de litio de 1 M (2,2 ml, 2,16 mmol, 2 eqv.) a una solución de 4-bromo-3-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (350 mg, 1,08 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,7 ml, 0,4 N). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Luego se añadió yodoetano (0,087 ml, 1,08 mmol, 1 eqv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una corriente de argón durante 1 hora. Posteriormente, se añadió lentamente una solución acuosa de HCl de 1 N para conseguir un pH 6-7 seguido de acetato de etilo. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron utilizando un separador de fases y se evaporaron para producir material bruto en forma de un sólido naranja. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo. Se transfirió mediante fase sólida. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 4-bromo-3-etil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (155 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un polvo beige. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 1,77 (dq, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,50 (t, J = 7,4 Hz, 3H); m/z = 255,1, 257,1 [M+H]⁺.

20

Los dos enantiómeros se obtuvieron a partir de la separación quiral de la mezcla racémica en condiciones SFC.

Instrumento: Novasep SFC Superprep

25 Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 20 μm, 300 x 50mm

Fase móvil: CO₂/MeOH 73/27

Velocidad de flujo: 1000 g/min Detección UV: λ=295 nm

Temperatura: 45 °C

Presión: 130 bares

30 Muestra: disolución en MeOH

rt (isómero 1 de MeEt) = 4,74 min y rt (isómero 2 de MeEt) = 7,06 min

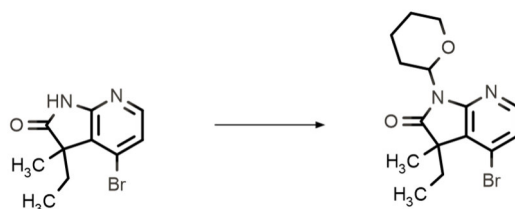
El isómero S fue asignado arbitrariamente como isómero 1 de MeEt y el isómero R fue asignado arbitrariamente como isómero 2 de MeEt. Se utilizó la misma nomenclatura para describir todos los derivados relacionados.

35

Los siguientes protocolos fueron los mismos para la mezcla racémica y los enantiómeros puros. Se describe la síntesis de ésteres borónicos con la mezcla racémica.

Síntesis de 4-bromo-3-etil-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirroló[2,3-b]piridin-2-ona

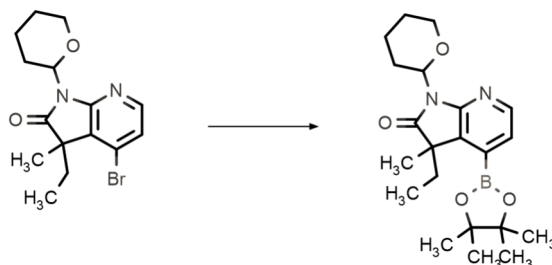
5



Se cargó un vial de 50 ml con 4-bromo-3-etil-3-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-ona (2,14 g, 6,79 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (1,9 ml, 20,4 mmol, 3 eqv.) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (271 mg, 1,43 mmol, 0,2 eqv.) en tolueno anhidro (34 ml, 0,2 N). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron utilizando un separador de fases y se concentraron al vacío para producir material bruto en forma de un sólido naranja. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de ciclohexano/EtOAc. Se transfirió en fase sólida sobre Dicalite. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 4-bromo-3-etil-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirroló[2,3-b]piridin-2-ona (1,45 g, rendimiento del 62,951 %) en forma de un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,54 (tt, J = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 2,86 (pd, J = 13,1, 3,9 Hz, 1H), 2,18 (ddh, J = 15,0, 7,5, 3,5 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,81 (dq, J = 14,7, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,40 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 0,45 (t, J = 7,4 Hz, 3H). m/z = 338,9, 340,8 [M+H]⁺.

20

Síntesis de 3-etil-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirroló[2,3-b]piridin-2-ona



25

En un vial de microondas de 20 ml se introdujeron *bis(pinacolato)diboro* (2,19 g, 8,61 mmol, 2 eqv.), acetato de potasio (1,33 g, 12,9 mmol, 3 eqv.), 4-bromo-3-etil-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirroló[2,3-b]piridin-2-ona (1460 mg, 4,30 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (352 mg, 0,430 mmol, 0,1 eqv.) en dioxano anhidro (43 ml, 0,1 N). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y luego se

30

agitó a 100 °C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Dicalite. El Dicalite se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para producir material bruto en forma de un aceite marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de ciclohexano/EtOAc. Se transfirió en fase sólida sobre Dicalite. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 3-etil-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (1,08 g, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,19 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J*=11,4, 2,0 Hz, 1H), 3,96 (d, *J*=11,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 1H), 3,01 - 2,79 (m, 1H), 2,33 - 2,16 (m, 1H), 1,93 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,43 (m, 6H), 1,34 (s, 12 H), 0,38 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); *m/z* = 387,0 [M+H]⁺.

Síntesis de la estructura de Me/OH

Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



Se cargó un matraz de fondo redondo con hidruro de sodio (60 %, 203 mg, 5,09 mmol, 1,1 eqv.) en THF (10 ml) en N₂. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota 4-bromo-3-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (1,05 g, 4,62 mmol) en THF (13 ml). Posteriormente, se abrió la reacción y se dejó al aire libre durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió una solución acuosa de HCl de 1N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un separador de fases y se evaporaron para producir material bruto. El producto se trituró en DCM para obtener 4-bromo-3-hidroxi-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (697 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 11,11 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 1,50 (s, 3H); *m/z* = 243,1, 245,1 [M+H]⁺.

Los dos enantiómeros se obtuvieron a partir de la separación quiral de la mezcla racémica en condiciones SFC:

Instrumento: Waters prep SFC Supersep

Fase estacionaria: Chiralpak AD-H 20 μm, 250 x 50mm

Fase móvil: CO₂/MeOH 87/13

Velocidad de flujo: 1000 g/min Detección UV: λ=290 nm

Temperatura: 40 °C

Presión: 150 bares

Muestra: disolución en MeOH

rt (isómero 1 de OHMe) = 6,05 min y rt (isómero 2 de OHMe) = 8,34 min

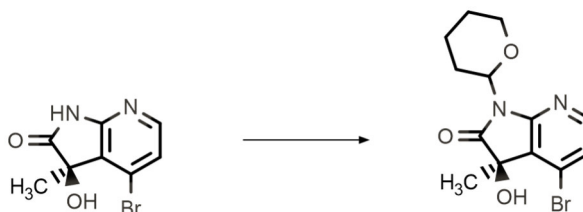
5

El isómero *S* fue asignado arbitrariamente como isómero 1 de OHMe y el isómero *R* fue asignado arbitrariamente como isómero 2 de OHMe. Se utilizó la misma nomenclatura para describir todos los derivados relacionados.

10

Los siguientes protocolos fueron los mismos para la mezcla racémica o los enantiómeros puros. La síntesis de ésteres borónicos se describirá para el enantiómero 1.

Síntesis de (3*R*)-4-bromo-3-hidroxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrol-2-il-piridin-2-ona

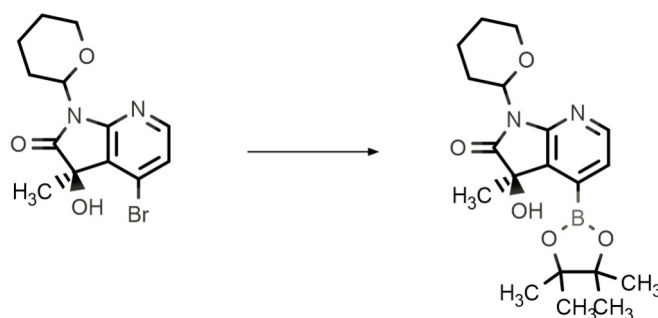


15

En un vial sellado, se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (3,0 ml, 32,9 mmol, 4 eqv.) a una solución agitada de (3*R*)-4-bromo-3-hidroxi-3-metil-1H-pirrol-2-il-piridin-2-ona (2,00 g, 8,23 mmol) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (313 mg, 1,65 mmol, 0,2 eqv.) en tolueno anhidro (27 ml, 0,3 N). La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de hidrógeno de 4 M (4,1 ml, 16,5 mmol, 2 eqv.). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío. Se añadieron diclorometano y una solución acuosa de NaHCO₃ acuosa. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó en un separador de fases y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y evaporaron para obtener (3*R*)-4-bromo-3-hidroxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrol-2-il-piridin-2-ona (1,02 g, rendimiento del 36 %). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,07 (dd, *J*=5,6, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J*=5,7, 0,8 Hz, 1H), 6,28 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J*=11,3, 1,9 Hz, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 3,54 (td, *J*=11,0, 10,6, 3,2 Hz, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 1H), 1,93 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 1,69 - 1,44 (m, 7H); *m/z* = 327,0, 328,9 [M+H]⁺.

35

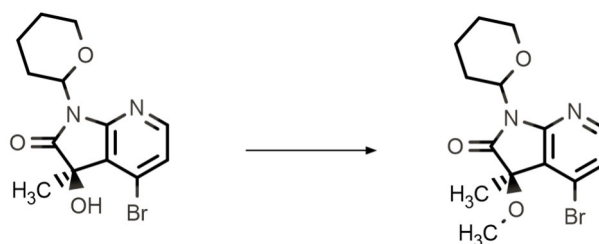
Síntesis de (3*R*)-3-hidroxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol-2-il-piridin-2-ona



Se cargó un vial con *bis(pinacolato)diboro* (640 mg, 2,52 mmol, 1,5 eqv.), acetato de potasio (521 mg, 5,04 mmol, 3 eqv.), (3R)-4-bromo-3-hidroxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il- pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (0,55 g, 1,68 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con *diclorometano* (140 mg, 0,168 mmol, 0,1 eqv.) en dioxano anhidro (5,6 ml, 0,3 N). El vial se selló y desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Dicalite y el filtrado se evaporó hasta que se secó para producir material bruto en forma de un aceite oscuro. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo. Se transfirió en fase sólida sobre Dicalite. Las fracciones se recogieron y concentraron al vacío para obtener (3R)-3-hidroxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (211 mg, rendimiento del 28 %) en forma de una goma amarilla. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,18 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 5,92 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 5,38 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,96 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 2,86 (q, *J*=13,4, 12,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,70 - 1,41 (m, 7H), 1,33 (d, *J*=7,0 Hz, 12H); *m/z* = 293,2 [*M*+H]⁺.

Síntesis de la estructura de Me/OMe

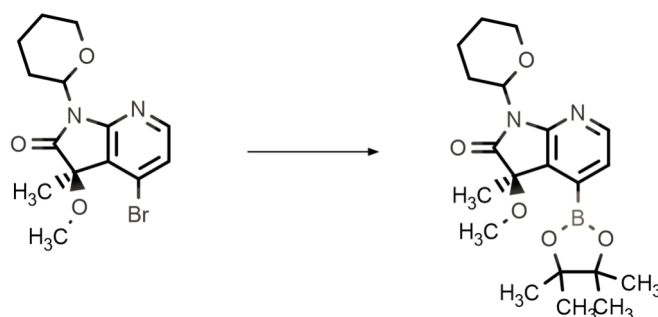
20 Síntesis de (3R)-4-bromo-3-metoxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, a 0 °C, en nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (60 %, 378 mg, 9,44 mmol, 1,5 eqv.) a una solución agitada de (3R)-4-bromo-3-hidroxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,06 g, 6,30 mmol) en DMF anhidro (32 ml, 0,2 N). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota yodometano de 2 M en éter terc-butilmetílico (6,3 ml, 12,6 mmol, 2 eqv.) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Después de 45 min a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua y se añadió EtOAc. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con agua, se secaron utilizando un separador de fases y se evaporaron para producir (3R)-4-bromo-3-metoxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-one en forma de una goma naranja (1,49 g, rendimiento del 63 %). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 8,16 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=5,6$, 0,8 Hz, 1H), 5,42 (dt, $J=11,4$, 2,6 Hz, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 1,94 (d, $J=10,9$ Hz, 1H), 1,70 - 1,41 (m, 7H); m/z = 341,1, 343,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (3R)-3-metoxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



10

Se cargó un vial reactivo, bajo una atmósfera de nitrógeno, con triciclohexilfosfano (459 μl , 0,290 mmol, 0,075 eqv.), *bis(pinacolato)*diboro (1,96 g, 7,73 mmol, 4 eqv.), (3R)-4-bromo-3-metoxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (1,45 g, 3,87 mmol) y dioxano anhidro (19 ml, 0,2 N). Posteriormente, se añadieron acetato de potasio (767 mg, 7,73 mmol, 4 eqv.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (186 mg, 0,193 mmol, 0,05 eqv.). La reacción se agitó a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. El disolvente se evaporó. Luego se añadieron agua y diclorometano. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron utilizando un separador de fases y se evaporaron para producir material bruto en forma de una goma naranja. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo. Se transfirió mediante fase sólida. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener (3R)-3-metoxi-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (665 mg, rendimiento del 43 %) en forma de una goma naranja. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 8,26 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=5,1$, 1,7 Hz, 1H), 5,42 (ddd, $J=11,4$, 5,4, 2,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,62 - 3,48 (m, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 4H), 1,94 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 1,73 - 1,46 (m, 7H), 1,33 (d, $J=2,6$ Hz, 12H); m/z = 307,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (forma ácida).

20

25

Síntesis de la estructura de Et/OH

30 Síntesis de 3-bromo-4-cloro-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



A una solución agitada de clorhidrato de 4-cloro-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,00 g, 13,8 mmol) en terc-butanol (106 ml, 0,13 N) se añadió en pequeñas porciones bromuro de piridinio-perbromuro (11,05 g, 34,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 5 El terc-butanol se eliminó al vacío. El producto se trituró en agua y se filtró para obtener 3-bromo-4-cloro-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,95 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido beige. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 11,89 (s, 1H), 8,18 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 2,84 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,23 (m, 1H), 0,62 (t, $J=7,4$ Hz, 3H)

10 Síntesis de 4-cloro-3-etil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



- A una suspensión agitada de 3-bromo-4-cloro-3-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,95 g, 10,7 mmol) en THF (33 ml, 0,3 N), a temperatura ambiente, se añadió gota a gota zinc (1,05 g, 16,1 mmol) y luego agua (0,58 ml, 32,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, la solución se filtró en Dicalite para eliminar todos los residuos de zinc. El filtrado se concentró al vacío para obtener 4-cloro-3-etil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,1 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido amarillo; $m/z = 197,1, 199,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Síntesis de 4-cloro-3-etil-3-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



- 25 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 10 N (2,7 ml, 26,7 mmol) a una solución de 4-cloro-3-etil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,10 g, 10,7 mmol) en etanol (49 ml, 0,2 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se añadió una mezcla de una solución acuosa de NH_4Cl y MeTHF. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó y concentró al vacío para obtener 4-cloro-3-etil-3-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,2 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,13 (tt, $J = 14,3, 7,8$ Hz, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 1H), 0,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); $m/z = 213,1, 215,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30

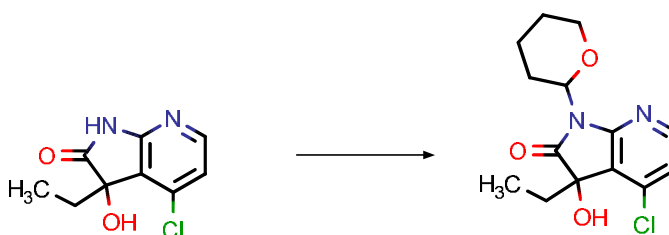
Los dos enantiómeros se obtuvieron a partir de la separación quiral de la mezcla racémica en condiciones SFC:

- 5 Instrumento: Waters prep SFC200
Fase estacionaria: Chiralpak IC 5 μm , 250 x 30mm
Fase móvil: CO₂/MeOH 80/20
Velocidad de flujo: 100 ml/min Detección UV: λ =210 nm
Temperatura: 40 °C
- 10 Presión: 100 bares
Muestra: disolución en MeOH
rt (isómero 1 de OHet) = 4,82 min y rt (isómero 2 de OHet) = 6,74 min

- El isómero S fue asignado arbitrariamente como isómero 1 de OHet y el isómero R fue
- 15 asignado arbitrariamente como isómero 2 de OHet. Se utilizó la misma nomenclatura para describir todos los derivados relacionados.

Síntesis de la estructura de Et/OMe

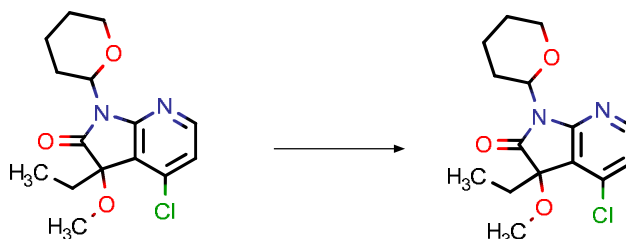
- 20 Síntesis de 4-cloro-3-etil-3-hidroxi-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



- En un vial sellado, se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,79 ml, 8,67 mmol, 4 eqv.) a una solución agitada de 4-cloro-3-etil-3-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (614 mg, 2,89 mmol) e hidrato
- 25 de ácido p-toluenosulfónico (110 mg, 0,578 mmol) en tolueno anhidro (12 ml, 0,2 N). La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. Posteriormente, se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió cloruro de hidrógeno de 4 M (1,4 ml, 5,78 mmol, 2 eqv.). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de NaHCO₃ acuosa. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase
- 30 orgánica se secó en un separador de fases y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y evaporaron para obtener 4-cloro-3-etil-3-hidroxi-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (446 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,19 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J=5,7
- 35 Hz, 1H), 6,34 (d, J=4,5 Hz, 1H), 5,39 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,97 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,55 (t, J=11,2

Hz, 1H), 2,92 - 2,73 (m, 1H), 2,17 (dtd, J=15,4, 7,7, 3,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,64 - 1,44 (m, 4H), 0,50 (t, J=7,6 Hz, 3H); m/z = 297,1, 299,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 4-cloro-3-etil-3-metoxi-1-tetrahidropiran-2-il-pirrollo[2,3-b]piridin-2-ona



5

A una solución de 4-cloro-3-etil-3-hidroxi-1-tetrahidropiran-2-il-pirrollo[2,3-b]piridin-2-ona (220 mg, 0,741 mmol) en DMF anhidro (3,7 ml, 0,2 N) se añadió hidruro de sodio (60 %, 44 mg, 1,11 mmol) a 0 °C en N₂. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a 0 °C. Luego se añadió gota a gota yodometano (0,092 ml, 1,48 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 minutos a 0 °C y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en N₂. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar 4-cloro-3-etil-3-metoxi-1-tetrahidropiran-2-il-pirrollo[2,3-b]piridin-2-ona (213 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,29 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=5,7, 1,2 Hz, 1H), 5,43 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,98 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,55 (t, J=11,1 Hz, 1H), 3,28 (d, J=4,8 Hz, 1H), 2,95 (d, J=1,2 Hz, 3H), 2,81 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,18 (ddd, J=13,2, 7,7, 2,4 Hz, 1H), 1,98 (dd, J=13,3, 7,5 Hz, 1H), 1,57 (d, J=45,7 Hz, 4H), 0,55 (t, J=7,5 Hz, 3H), m/z = 311,2 - 313,2 [M+H]⁺.

20

Estructura de Me/NMe

Síntesis de 4-bromo-3-metil-3-(metilamino)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-ona

25



30

En un vial reactivo, se añadió a -30 °C una solución de metanamina en THF (6,0 ml, 8,04 mmol 1,34 N) (enfriada a -30 °C) a 3,4-dibromo-3-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-ona (500 mg, 1,63 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara 0 °C y se agitó durante 7 horas a 0 °C. La solución se concentró hasta que se secó para dar producir una goma amarilla. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Se transfirió mediante inyección de líquido en DCM en una columna Redisep de 24 g. Se recogieron

las fracciones relevantes y se concentraron al vacío para obtener 4-bromo-3-metil-3-(metilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona en forma de un sólido blanco (179 mg, 43 %); RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,41 (s, 3H); $m/z = 256,0, 258,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Otras estructuras

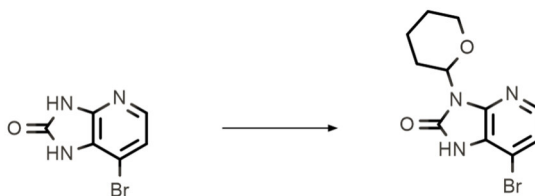
Síntesis de 7-bromo-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona



10

Se introdujeron 4-bromopiridin-2,3-diamina (5,00 g, 25,3 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (8,19 g, 50,5 mmol) en un vial sellado. Se añadió THF (140 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. El matraz se enfrió con un baño de hielo durante 5 minutos. El precipitado se filtró a través de una frita de vidrio y se lavó una vez con THF frío seguido de agua. El sólido se secó al vacío. Se obtuvo 7-bromo-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona en forma de un polvo marrón (5,14 g, 94 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 11,60 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 7,74 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=5,7$ Hz, 1H); $m/z = 214,0, 216,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Síntesis de 7-bromo-3-tetrahidropiran-2-il-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

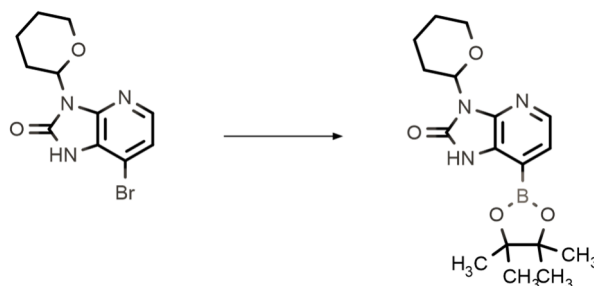


A una solución de 7-bromo-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona (500 mg, 2,34 mmol) en THF anhidro (17,5 ml, 0,1 N) se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,64 ml, 7,01 mmol, 3 eqv.) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (89 mg, 0,467 mmol, 0,2 eqv.). La mezcla se agitó a 75 °C durante la noche. Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,64 ml, 7,01 mmol, 3 eqv.) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 horas. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se inactivó con agua. Se añadió EtOAc y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró al vacío para producir material bruto en forma de un aceite marrón. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía *flash* utilizando un gradiente de ciclohexano/EtOAc. Se transfirió mediante depósito sólido en Dicalite. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 7-bromo-3-tetrahidropiran-2-il-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (452 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 11,77 (s, 1H), 7,84 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 5,41 (dd, $J=11,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H),

30

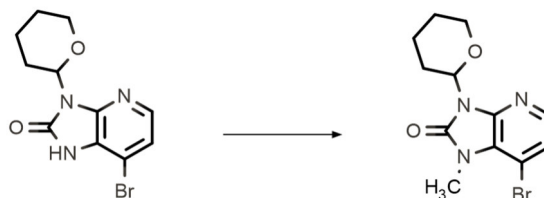
3,58 (td, $J=11,3, 3,4$ Hz, 1H), 2,94 (qd, $J=12,6, 4,1$ Hz, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,76 - 1,45 (m, 4H); $m/z = 298,0; 300,0$ $[M+H]^+$.

5 Síntesis de 3-tetrahidropiran-2-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



A una solución de 7-bromo-3-tetrahidropiran-2-il-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (300 mg, 1,01 mmol) en dioxano anhidro (10 ml, 0,1 N) se añadió acetato de potasio (420 mg, 4,02 mmol, 4 eqv.) y bis(pinacolato)diboro (767 mg, 3,02 mmol, 3 eqv.). La mezcla se desgasificó con N_2 y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (78 mg, 0,101 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 95 °C en N_2 . La mezcla se filtró sobre Dicalite y se concentró para producir 3-tetrahidropiran-2-il-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (1,1 g, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite oscuro. El material bruto se incorporó en los siguientes pasos sin más purificación. $m/z = 264,1$ $[M+H]^+$. (ácido borónico).

Síntesis de 7-bromo-1-metil-3-tetrahidropiran-2-il-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



A una solución de 7-bromo-3-tetrahidropiran-2-il-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (502 mg, 1,63 mmol) en DMF anhidro (8,3 ml, 0,1 N) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (78 mg, 1,95 mmol, 1,2 eqv., 60 %). La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió yodometano (125 μ l, 2,01 mmol, 1,2 eqv.) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró y lavó con agua. El sólido se secó a 40 °C al vacío para obtener 7-bromo-1-metil-3-tetrahidropiran-2-il-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,40 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido rosado. RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,86 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 5,49 (dd, $J=11,3, 2,2$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J=11,2, 2,0$ Hz, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,92 (qd, $J=13,5, 13,0, 4,4$ Hz, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,79 - 1,41 (m, 4H); $m/z = 312,1, 314,1$ $[M+H]^+$.

30 Síntesis de 7-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona



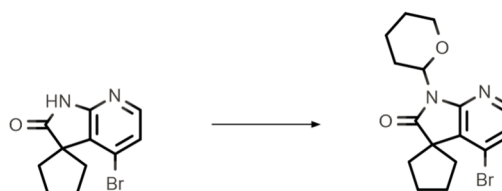
Se introdujeron 2-amino-4-bromopiridin-3-ol (200 mg, 1,01 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,33 g, 2,01 mmol, 2 eqv.) en un vial sellado. Se añadió THF (6 ml, 0,2 N) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La solución se evaporó al vacío y el producto bruto se trituró en DCM. El sólido obtenido se filtró y secó al vacío para obtener 7-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona en forma de un polvo marrón (140 mg, rendimiento del 32 %). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 7,85 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=5,8 Hz, 1H).

10 Síntesis de 4-bromospiro[1H-pirroló[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopentano]-2-ona



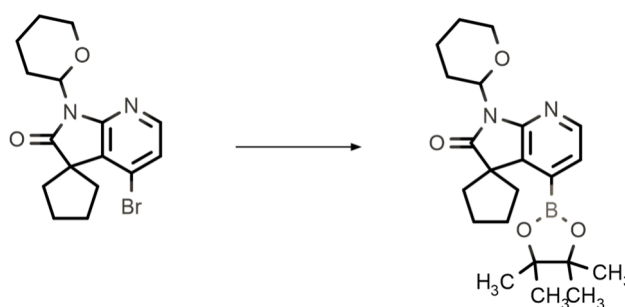
Se enfrió una solución de 4-bromo-1,3-dihidro-2H-pirroló[2,3-b]piridin-2-ona (500 mg, 2,35 mmol) en THF anhidro (7,8 ml, 0,3 N) a -78 °C y se añadió una solución de [bis(trimetilsilil)amida] de litio de 1 M (8,2 ml, 8,21 mmol, 3,5 eqv.). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota 1,4-diiodobutano (371 µl, 2,82 mmol, 1,2 eqv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó utilizando un separador de fases y se evaporó para producir material bruto en forma de un aceite. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Se transfirió mediante fase sólida sobre sílice. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron para producir 4-bromospiro[1H-pirroló[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopentano]-2-ona (258 mg, rendimiento del 41 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 8,1, 5,5 Hz, 2H), 2,08 - 1,82 (m, 6H); *m/z* = 267,1, 269,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 4'-bromo-1'-tetrahidropiran-2-il-espiro[ciclopentano-1,3'-pirroló[2,3-b]piridin]-2'-ona



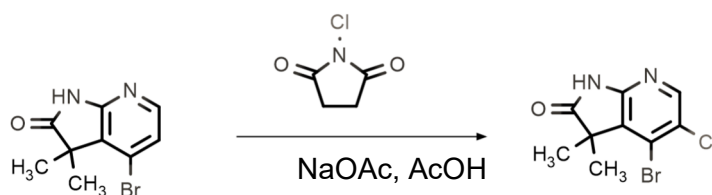
Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,26 ml, 2,90 mmol, 3 eqv.) a una solución agitada de 4-bromospiro[1H-pirrol[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopentano]-2-ona (258 mg, 0,966 mmol) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (37 mg, 0,193 mmol, 0,2 eqv.) en tolueno anhidro (4,8 ml, 0,2 N). La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 4'-bromo-1'-tetrahidropiran-2-il-espiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona (238 mg, rendimiento del 70 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J*= 11,3, 2,1 Hz, 1H), 3,96 (d, *J*= 11,3 Hz, 1H), 3,53 (td, *J*= 11,2, 4,0 Hz, 1H), 2,95 - 2,76 (m, 1H), 2,17 (dd, *J*= 13,2, 5,9 Hz, 2H), 2,04 - 1,87 (m, 7H), 1,69 - 1,50 (m, 4H); *m/z* = 351,2-353,2 [M+H]⁺.

Síntesis de 1'-tetrahidropiran-2-il-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona



Se cargó un vial con bis(pinacolato)diboro (258 mg, 1,02 mmol, 1,5 eqv.), acetato de potasio (210 mg, 2,03 mmol, 3 eqv.), 4'-bromo-1'-tetrahidropiran-2-il-espiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona (238 mg, 0,68 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (57 mg, 0,068 mmol, 0,1 eqv.) en dioxano anhidro (2,2 ml, 0,3 N). El vial se selló y desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó hasta que se secó para producir material bruto en forma de un aceite oscuro. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo. Se transfirió en fase sólida sobre Dicalite. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 1'-tetrahidropiran-2-il-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'-ona (190 mg, rendimiento del 35 %). RMN de ¹H (cloroformo-*d*, 400 MHz): δ (ppm) 8,16 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 5,52 (dd, *J*=11,3, 2,2 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 3,69 (td, *J*=11,9, 2,2 Hz, 1H), 3,00 (qd, *J*=13,1, 12,6, 4,1 Hz, 1H), 2,29 - 1,95 (m, 9H), 1,85 - 1,60 (m, 4H), 1,35 (s, 12H); *m/z* = 399,4 [M+H]⁺.

Síntesis de 4-bromo-5-cloro-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



- 5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, a temperatura ambiente, se añadió N-clorosuccinimida (133 mg, 0,996 mmol, 1,6 eqv.) a una suspensión agitada de 4-bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (150 mg, 0,622 mmol) y acetato de sodio (26 mg, 0,311 mmol, 0,5 eqv.) en ácido acético (0,8 ml, 0,8 N). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió N-clorosuccinimida (133 mg, 0,996 mmol, 1,6 eqv.) y la solución se agitó a 80 °C durante la noche.
- 10 La mezcla de reacción se diluyó con agua y se inactivó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ de 1M. El sólido obtenido se filtró a través de una frita de vidrio para producir 4-bromo-5-cloro-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (143 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un polvo amarillo. El producto se incorporó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 11,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 1,41 (s, 6H); m/z = 275,0, 277,0 [M+H]⁺

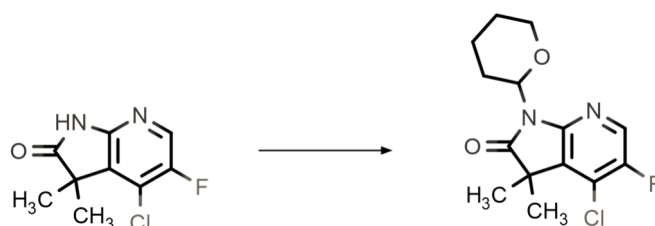
15

Síntesis de 4-cloro-5-fluoro-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



- 20 En un matraz de fondo redondo, a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de [bis(trimetilsilil)amida] de litio de 1 M (38 ml, 37,7 mmol, 3,7 eqv.) a una solución agitada de 4-cloro-5-fluoro-1H,2H,3H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (2,00 g, 10,2 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (26 ml, 0,4 N). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota yodometano (1,6 ml, 25,5 mmol, 2,5 eqv.) a 0 °C y la
- 25 mezcla se agitó durante 3 horas a esta temperatura. Se añadió lentamente una solución acuosa de NH₄Cl saturada. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre un separador de fases y se concentraron para obtener un sólido verde. El producto bruto se recogió en una mezcla de diisopropiléter/Et₂O (50/50) y se filtró para obtener 4-cloro-5-fluoro-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (1,8 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido verde. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 11,32 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 6H). m/z = 215,2, 217,2 [M+H]⁺
- 30

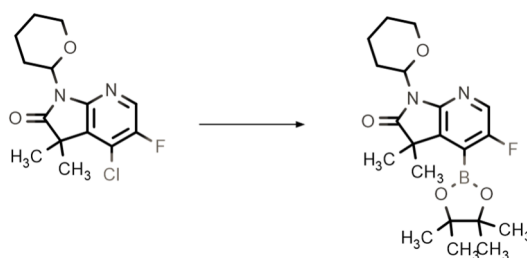
Síntesis de 4-cloro-5-fluoro-3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



5

Se cargó sucesivamente un vial de 20 ml con 4-cloro-5-fluoro-3,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (830 mg, 3,87 mmol), tolueno anhidro (13 ml, 0,3 N), hidrato de ácido p-toluenosulfónico (147 mg, 0,773 mmol, 0,2 eqv.) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,1 ml, 11,6 mmol, 3 eqv.). La reacción se agitó durante la noche a 90 °C. Luego se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (0,5 ml) y la reacción se agitó a 90 °C durante otra noche. El disolvente se evaporó para producir material bruto en forma de un aceite marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo. Se transfirió mediante fase sólida. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 4-cloro-5-fluoro-3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (785 mg, rendimiento del 67 %) en forma de una goma naranja. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 11,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 2,82 (qd, J = 13,7, 12,9, 4,1 Hz, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,69 - 1,48 (m, 4H), 1,44 (s, 6H), m/z = 299,2, 301,2 [M+H]⁺

20 Síntesis de 5-fluoro-3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



25 Se cargó un vial reactivo, en atmósfera de nitrógeno, con triciclohexilfosfano (284 µl, 0,180 mmol, 0,075 eqv.), bis(pinacolato)diboro (1,22 g, 4,79 mmol, 2 eqv.), 4-cloro-5-fluoro-3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (715 mg, 2,39 mmol) y dioxano anhidro (12 ml, 0,2 N). Luego se añadieron acetato de potasio (475 mg, 4,79 mmol, 2 eqv.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (115 mg, 0,120 mmol, 0,05 eqv.). La reacción se agitó

- durante la noche a 100 °C. La mezcla se filtró sobre Dicalite y se concentró para producir material bruto en forma de un aceite negro. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo. Se obtuvo 5-fluoro-3,3-dimetil-1-tetrahidropirran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (670 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido amarillo (mezcla de producto y uno desbromado). $m/z = 391,4 [M+H]^+$

Síntesis de 5-fluoro-3-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona; clorhidrato



- Se añadió cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (1,0 ml, 4,00 mmol, 5 eqv.) a una solución de 5-fluoro-3-metil-2-oxo-3H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,752 mmol) en dioxano anhidro (2 ml, 0,3 N). El vial se selló y la reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora.
- 15 La solución se concentró hasta que se secó para producir clorhidrato de 5-fluoro-3-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (139 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido blanco. RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (br s, 1H), 8,03 (t, $J=1,83$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=2,20$, 8,31 Hz, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 1,35 (d, $J=7,58$ Hz, 3H); $m/z = 167,1 [M+H]^+$

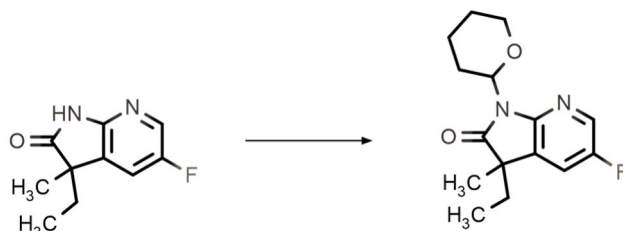
20 Síntesis de 3-etil-5-fluoro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



- En un vial de 2-5 ml, a 0 °C, se añadió gota a gota mediante una jeringa una solución de [bis(trimetilsilil)amida] de litio de 1 M (1,7 ml, 1,71 mmol, 3,8 eqv.) a una suspensión agitada de clorhidrato de 5-fluoro-3-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (98 mg, 0,445 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (1,5 ml, 0,3 N). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota yodoetano (0,065 ml, 0,813 mmol, 1,8 eqv.) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió agua y la mezcla se acidificó con una solución acuosa de HCl hasta lograr un pH=5. Se añadió EtOAc. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron utilizando un separador de fases y se evaporaron para producir 3-etil-5-fluoro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (104 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un

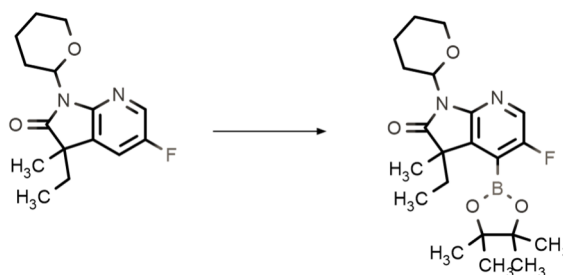
sólido naranja. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 2,7, 1,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,57 (t, J = 7,4 Hz, 3H). m/z = 195,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Síntesis de 3-etil-5-fluoro-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona



Se cargó un vial de 2-5 ml con 3-etil-5-fluoro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (126 mg, 0,519 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (0,14 ml, 1,56 mmol, 3 eqv.) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (20 mg, 0,104 mmol, 0,2 N) en tolueno anhidro (1,7 ml, 0,3 N). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 95 °C y se concentró hasta que se secó. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc para obtener 3-etil-5-fluoro-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (80 mg, rendimiento del 51 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ (ppm) 8,17-8,18 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,95 (dt, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 3,53 (tt, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 2,79-2,94 (m, 1H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,51 (td, J = 7,4, 3,4 Hz, 3H) ; m/z = 279,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

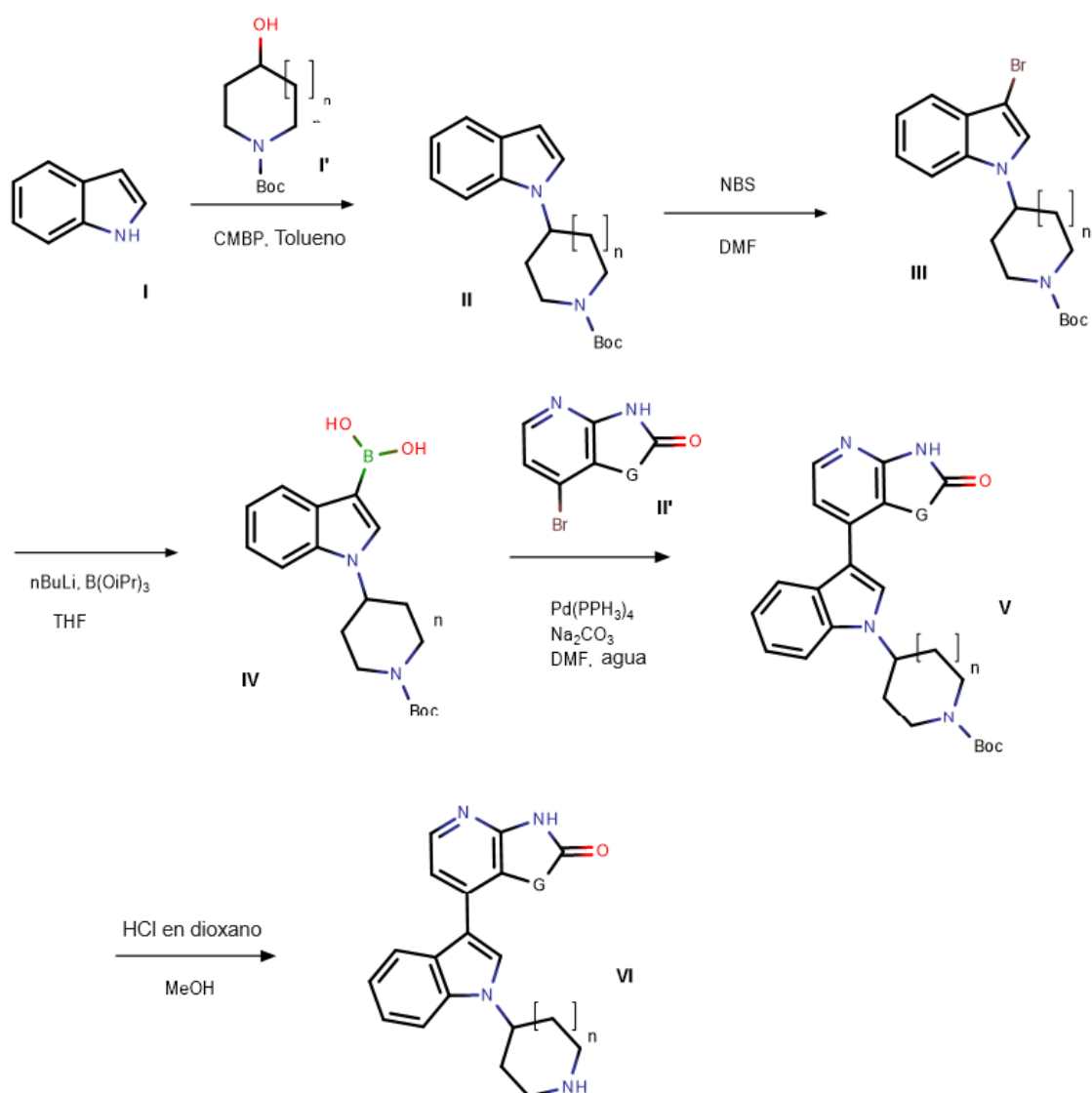
20 Síntesis de 5-etil-3-fluoro-5-metil-7-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-ciclopenta[b]piridin-6-ona



En un vial de 2-5 ml, sellado, a -60 °C en N_2 , se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio de 1 M (0,60 ml, 0,600 mmol, 2,3 eqv.) a una solución agitada de 3-etil-5-fluoro-3-metil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (78 mg, 0,256 mmol) en THF anhidro (2 ml, 0,1 N). La reacción se agitó a -60 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (0,15 ml, 0,650 mmol, 2,5 eqv.) a -60 °C. La reacción se agitó a -60 °C durante 30 min y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. A la

mezcla se añadió 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (0,60 ml, 0,512 mmol, 2 eqv.) después de 10 min de agitación, se añadió ácido acético (0,015 ml, 0,269 mmol, 1,05 eqv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró mediante Dicalite. El disolvente se evaporó parcialmente bajo corriente de N₂ y la solución se extrajo mediante una solución acuosa de NaOH al 5%. La capa acuosa resultante se recogió y se acidificó hasta lograr un pH=6 a 0 °C, mediante la adición gota a gota de HCl de 3 N, luego se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron utilizando un separador de fases y se evaporaron para producir 5-etil-3-fluoro-5-metil-7-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-ciclopenta[b]piridin-6-ona (50 mg, rendimiento del 26 %) en forma de una goma marrón. m/z = 323,2 [M+H]⁺ (forma ácida) (impura)

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento general (indol)



5

$G = \text{CMe}_2, \text{CMeOH}$
 $n = 0, 1$

1. Reacción de Mitsunobu

- 10 A una mezcla agitada de indol **I** (1,66 mmol) en tolueno anhidro (8 ml, 0,2 N), se añadió cianometiltributylfosforano (3,31 mmol, 2 eqv.) y alcohol **I'** (2,48 mmol, 1,5 eqv.). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Cianometiltributylfosforano (3,31 mmol, 2 eqv.) y alcohol **I'** (2,48 mmol, 1,5 eqv.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró hasta que se secó y el producto bruto se purificó mediante columna de cromatografía *flash* con un gradiente de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener productos **II** esperados.
- 15

Ejemplo: Síntesis de 4-indol-1-ilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo ($n=1$, $G=\text{CMe}_2$)

Aceite blanco, rendimiento del 82 %, RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,58 (ddt, $J=11,7, 7,7, 3,8$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J=12,2$ Hz, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,94 (d, $J=10,4$ Hz, 2H), 1,83 (qd, $J=12,3, 4,3$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H); $m/z = 245,3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$

5

2. Bromación

Se añadió N-bromosuccinimida (1,45 mmol, 1,05 eqv.) a una solución de indol sustituido **II** (1,38 mmol) en DMF anhidro (13,8 ml, 0,1 N). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente en N_2 . Se añadió N-bromosuccinimida (1 eqv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en N_2 . Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre un separador de fases y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice con un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para producir productos bromados. **III**.

Ejemplo: Síntesis de 4-(3-bromoindol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo ($n=1$, $\text{G}=\text{CMe}_2$)
Aceite blanco, rendimiento del 83 %, RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,16 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,75 - 4,51 (m, 1H), 4,26 - 3,91 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,07 - 1,73 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); $m/z = 323,1, 325,1$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$

3. Formación de ácido borónico

A una solución de bromoindoles **III** (0,854 mmol) en THF anhidro (4,3 ml, 0,2 N), se añadió gota a gota una solución de butil-litio de 1,2 M (1,1 ml, 1,28 mmol, 1,5 eqv.) a -78°C . La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a -78°C en N_2 . Luego se añadió borato de triisopropilo (0,59 ml, 2,56 mmol, 3 eqv.) y la solución se agitó durante 4 horas y 30 minutos mientras se dejaba que la temperatura aumentara hasta temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de agua/MeOH (1:1,3 ml) para inactivar la reacción. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un separador de fases y se concentró para producir los ácidos borónicos **IV** esperados.

Ejemplo: Síntesis de ácido $[1-(1\text{-terc-butoxicarbonil-4-piperidil})\text{indol-3-il}]\text{borónico}$ ($n=1$, $\text{G}=\text{CMe}_2$)
Sólido verde, rendimiento del 51 %, $m/z = 245,3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$

4. Acoplamiento Suzuki

Se cargó un vial reactivo con ácido borónico **IV** (0,218 mmol, 1,05 eqv.), estructura de bromo **II'** (0,207 mmol), carbonato disódico (0,622 mmol, 3 eqv.) en una mezcla de DMF (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se desgasificó y se añadió tetrakis trifenílfosfina paladio (0,0207 mmol, 0,1

eqv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C en N₂. La mezcla se filtró sobre Dicalite y se evaporó al vacío. Los productos brutos se purificaron en una columna de gel de sílice con un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar productos de acoplamiento de Suzuki **V**.

5

Ejemplo: Síntesis de 4-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol-2-yl)piridin-4-yl]indol-1-yl]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (n=1, G= CMe₂)

Beige sólido; rendimiento del 20 %; m/z = 461,4 [M+H]⁺

5. Desprotección

10

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (0,16 mmol, 4 eqv.) a una solución de compuestos de acoplamiento de Suzuki **V** (0,041 mmol) en metanol anhidro (0,2 ml, 0,2 eqv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter diisopropílico a la mezcla y el precipitado se filtró para producir una goma. El precipitado se diluyó en MeOH y la solución se concentró al vacío para producir los compuestos finales en forma de sales clorhídicas.

15

Ejemplo 7: Síntesis de dihidrocloruro de 3,3-dimetil-4-[1-(4-piperidil)indol-3-yl]-1H-pirrol-2-yl]piridin-2-ona (n = 1, G= CMe₂)

20

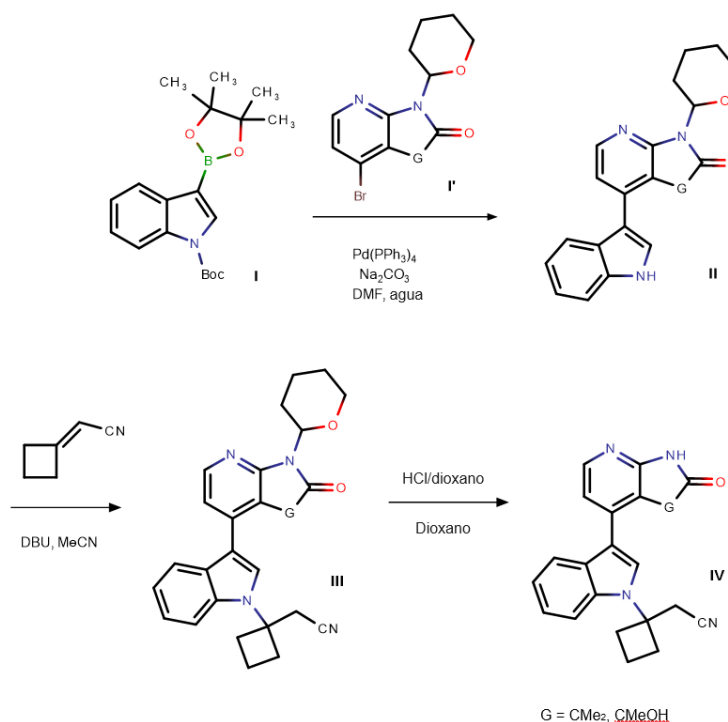
Sólido naranja; rendimiento del 95 %, RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 11,09 (s, 1H), 8,55-9,02 (m, 2H), 8,11 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 7,3, 0,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,85 (tt, J = 11,5, 4,7 Hz, 1H), 3,48 (br d, J = 13,4 Hz, 3H), 3,10-3,23 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 4H), 1,13 (s, 6H); m/z = 361,1

25

Acoplamiento de estructuras - ejemplos específicos

El indol **I** se obtuvo de fuentes comerciales o se sintetizó mediante técnicas estándar de acuerdo con los procedimientos que siguen.

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento específico (indol específico 1)



5

$\text{G} = \text{CMe}_2, \text{CMeOH}$

1. Acoplamiento Suzuki

- 10 Se cargó sucesivamente un vial reactivo con estructura de bromo **I'** (1,12 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1-carboxilato de terc-butilo **I** (1,58 mmol, 1,4 eqv.), carbonato disódico (3,35 mmol, 3 eqv.) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0,112 mmol, 0,1 eqv.) en una mezcla de DMF (9 ml) y agua (1,9 ml). El vial se selló, se evacuó al vacío y se rellenó con argón. La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar los productos de acoplamiento de Suzuki **II** esperados.
- 15
- 20 Ejemplo: Síntesis de 4-(1H-indol-3-il)-3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolol[2,3-b]piridin-2-ona ($\text{G} = \text{CMe}_2$) Goma marrón; rendimiento del 37 %, RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 11,47 (s, 1H), 8,21 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 5,48 (dd, $J=11,3, 2,0$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 3,08 - 2,87 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,14
- 25 (d, $J=4,1$ Hz, 6H); $m/z = 362,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

2. Reacción de Michael

Se cargó sucesivamente un vial reactivo de 4 ml con ciclobutilidenacetonitrilo (0,387 mmol, 2 eqv.), productos de acoplamiento de Suzuki **II** (0,194 mmol, 1 eqv.) en acetonitrilo anhidro (0,95 ml, 0,2 N) y DBU (0,387 mmol, 2 eqv.). La reacción se agitó a 85 °C durante la noche. Luego se añadió 1 equivalente de ciclobutilidenacetonitrilo y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con acetonitrilo para producir los productos **III** obtenidos.

Ejemplo: Síntesis de 2-[1-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1-tetrahidropiran-2-il-pirrol-2-il)piridin-4-il]indol-1-il]ciclobutil]acetonitrilo (G= CMe₂)

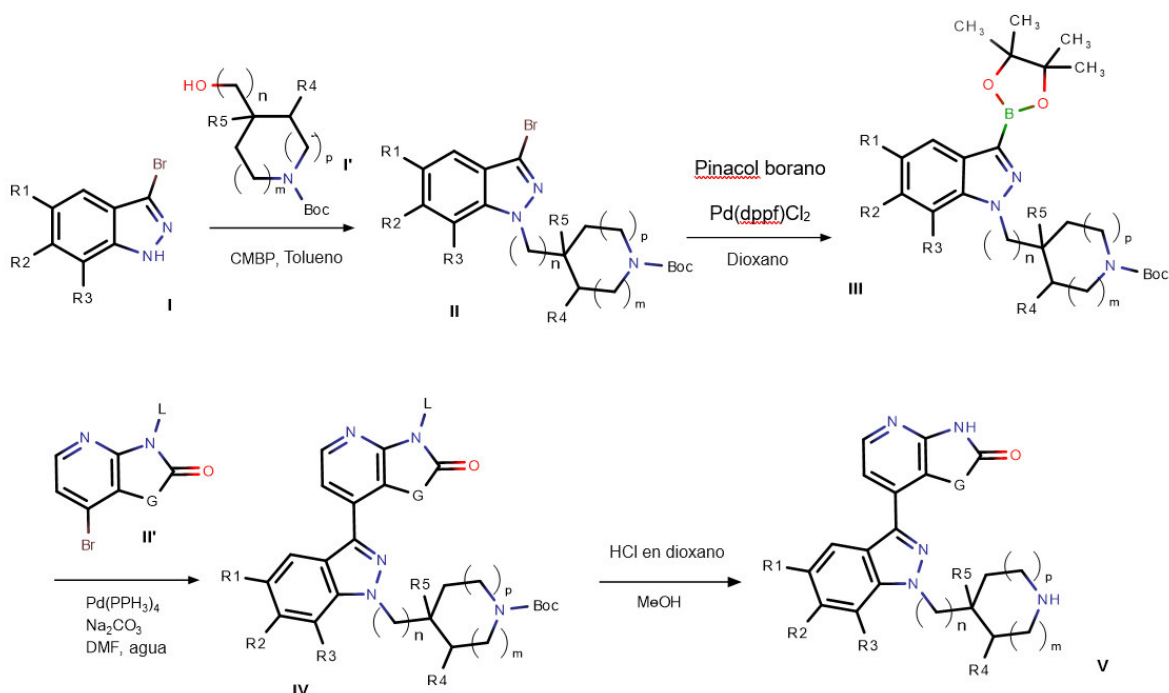
Polvo blanco; rendimiento del 29 %, RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,22 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,11 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 5,52 - 5,41 (m, 1H), 3,99 (d, *J*=10,9 Hz, 1H), 3,58 (t, *J*=11,1 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,95 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 2,76 (t, *J*=11,2 Hz, 2H), 2,63 (t, *J*=9,2 Hz, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 1,97 (d, *J*=11,4 Hz, 2H), 1,73 - 1,40 (m, 4H), 1,16 (d, *J*=3,7 Hz, 6H); *m/z* = 455,4 [M+H]⁺

3. Desprotección

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (1,14 mmol, 20 eqv.) a una solución de los compuestos **III** anteriores (0,057 mmol) en dioxano (0,2 ml, 0,3 N). La reacción se agitó a 45 °C durante la noche. Luego se añadió una solución de cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (1,14 mmol, 20 eqv.) y la mezcla se agitó a 50 °C una noche más. El disolvente se evaporó. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en condiciones neutras. Las fracciones relevantes se combinaron y concentraron para dar los compuestos **IV** esperados.

Ejemplo 21: Síntesis de 2-[1-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il]indol-1-il]ciclobutil]acetonitrilo (G= CMe₂) Polvo blanco; rendimiento del 37 %, RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ (ppm) 11,04 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,15 (s, 6H); *m/z* = 371,0 [M+H]⁺.

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento general (indazol 1)



5

G = CMe₂, CMeOH, CMeEt, CEtOH, COHOMe, CEtOMe
 L = H, THP
 R₁, R₄, R₅ = H, F
 R₃ = H, F, OCHF₂
 R₂ = H, F, CF₃
 n, m, p = 0, 1, 2

10

1. Reacción de Mitsunobu

Se cargó sucesivamente un vial sellado con bromoindazol **I** (1,23 mmol), tolueno anhidro (4 ml, 0,3 M), hidroxipiperidin-1-carboxilato **I'** (2,46 mmol, 2 eqv.) y cianometiltributylfosforano (2,46 mmol, 2 eqv.) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 90 °C durante la noche. El disolvente se evaporó para producir material bruto en forma de un líquido marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo. Se transfirió mediante una pausa sólida en Dicalite. Las fracciones se recogieron y concentraron al vacío. Se obtuvo una mezcla de 2 diastereoisómeros **II**. La mezcla se usó en el siguiente paso.

Ejemplo: Síntesis de rac-(3R,4R)-4-(3-bromoindazol-1-il)-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = H; R₄ = F; n = 0; m = p = 1)

Aceite amarillo; diastereoisómeros, rendimiento cuantitativo, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H),

5,09 (dd, $J = 18,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,90 - 4,68 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,07 (qd, $J = 10,0, 3,8$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H); $m/z = 342,0, 344,0$ [M-tBu+H]⁺

2. Formación de éster borónico

5

En un vial reactivo de 10 ml se introdujo bromoindazol **II** sustituido (0,753 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,13 mmol, 1,5 eq) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,0753 mmol, 0,1 eqv.) en dioxano anhidro (2,5 ml, 0,3 N). La mezcla se desgasificó con N₂ y se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró sobre Dicalite y se concentró al vacío para producir material bruto en forma de un aceite oscuro. El material bruto **III** se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo: Síntesis de rac-(3R,4R)-3-fluoro-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo ($R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H$; $R_4 = F$; $n = 0$; $m = p = 1$)

15 Aceite negro; $m/z = 364,0$ [M+H]⁺ (forma de ácido borónico)

3. Acoplamiento Suzuki

20 Se cargó un vial de 10 ml con estructura de bromo **II'** (0,332 mmol), ésteres borónicos **III** (0,602 mmol, 1,8 eqv.) y carbonato disódico (0,996 mmol, 3 eqv.) en una mezcla de DMF (3 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla se desgasificó y se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0,033 mmol, 0,1 eqv.). La reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. Se añadió agua. El producto se precipitó y filtró. Luego se solubilizó en DCM y la fase orgánica se secó en un separador de fases y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones se recogieron y concentraron al vacío para obtener los compuestos de acoplamiento de Suzuki **IV** esperados.

Ejemplo: Síntesis de rac-(3R,4R)-4-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)indazol-1-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo ($R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H$; $R_4 = F$, $n = 0$; $m = p = 1$; $G = CMe_2$; $L = H$)

35 Polvo beige; rendimiento del 63 %; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 11,13 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 5,20-5,36 (m, 1H), 4,71-4,98 (m, 1H), 4,26-4,49 (m, 1H), 4,03-4,12 (m, 1H), 2,94-3,23 (m, 2H), 2,03-2,27 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 6H); $m/z = 480,2$ [M+H]⁺

4. Desprotección

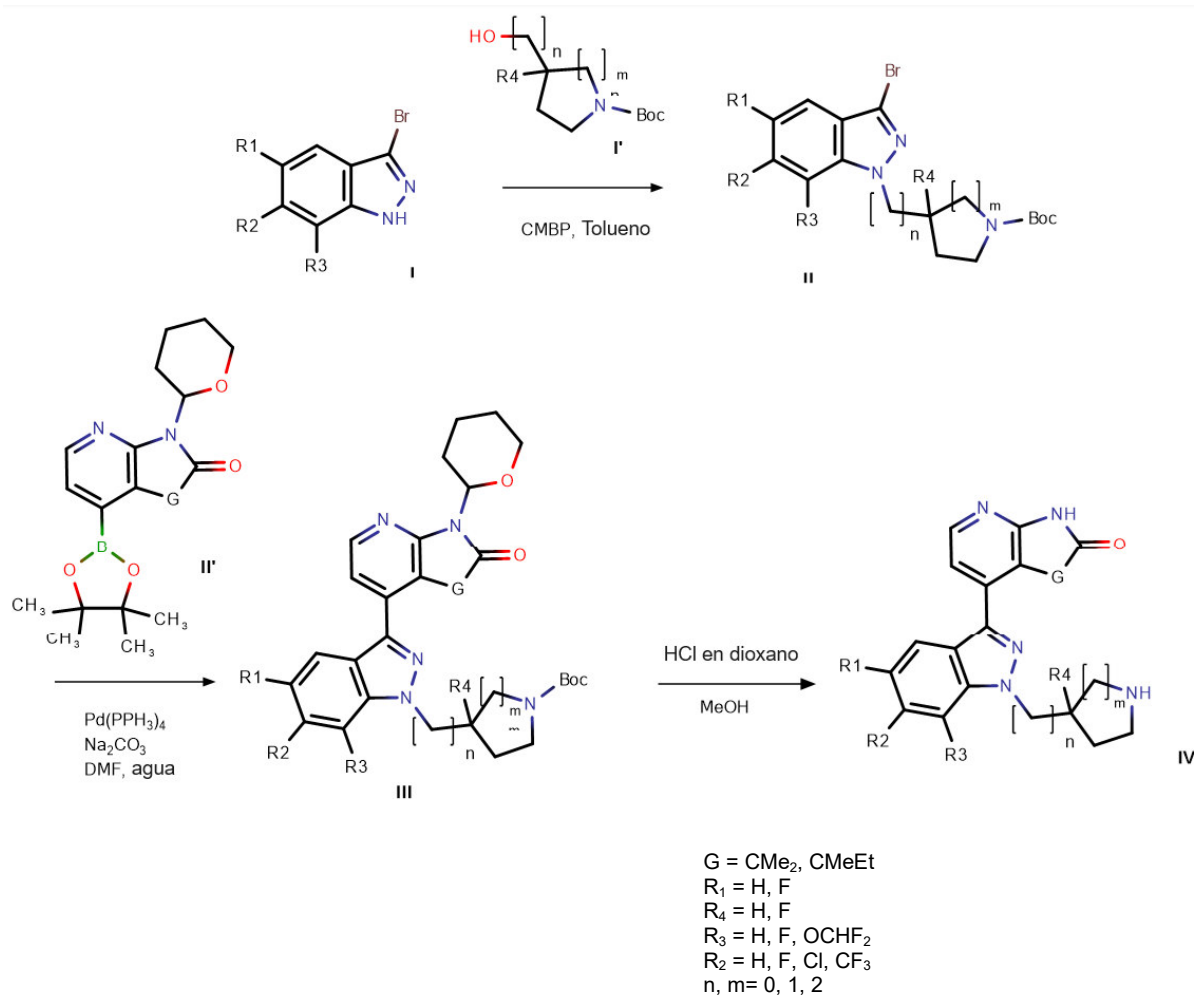
40 Se añadió cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (1,04 mmol, 5 eqv.) a una solución de productos de acoplamiento de Suzuki **IV** (0,21 mmol) en metanol (2 ml, 0,1 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El producto se

trituro en éter dietílico y se filtró. Luego se secó al vacío a 40 °C para obtener los productos finales **V** esperados bajo formas de sal.

Racemato del Ejemplo 36: Síntesis de 3,3-dimetil-4-[1-[rac-(3R,4R)-3-fluoro-4-piperidil]indazol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona; diclorhidrato ($R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H$; $R_4 = F$, $n = 0$; $m = p = 1$; $G = CMe_2$)

Polvo amarillo; rendimiento del 91 %, RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,16 (s, 1 H); 8,97 - 10,01 (m, 2 H), 8,24 (d, $J=5,38$ Hz, 1 H); 7,84 (dd, $J=8,31$, 5,62 Hz, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,34 (d, $J=5,62$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 5,37 - 5,48 (m, 1 H), 5,19 - 5,37 (m, 1 H); 3,85 (br s, 1 H); 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,24 - 3,34 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 2,29 - 2,49 (m, 2 H), 1,36 (d, $J=13,20$ Hz, 6 H); $m/z = 380,0$

Acoplamiento de estructuras- Procedimiento general (indazol 2)



1. Mitsunobu

A una mezcla agitada de bromoindazol **I** (1,97 mmol) en tolueno anhidro (8 ml, 0,25 N), se añadieron cianometiltributylfosforano (5,91 mmol, 3 eqv.) e hidroxipirrolidina **I'** (3,94 mmol, 2

eqv.). La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta que se secó y el producto bruto se purificó mediante columna de cromatografía *flash* con un gradiente de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener productos **II** esperados.

5

Ejemplo: Síntesis de (3S)-3-(3-bromoindazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (n=0, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H)

Aceite incoloro, rendimiento del 44 %, RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 1H), 5,35-
10 5,60 (m, 1H), 3,69-3,83 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 11,0, 4,9 Hz, 2H), 3,43 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,20-2,45 (m, 2H), 1,32-1,50 (m, 9H); M/Z = 366,2-368,2 [M+H]⁺

2. Acoplamiento Suzuki

15 Se cargó sucesivamente un vial reactivo de 6-20 ml con bromoindazol sustituido **II** (0,41 mmoles), carbonato disódico (1,23 mmol, 3 eqv.), éster borónico **II'** (0,491 mmol, 1,2 eqv.) en una mezcla de DMF (2,6 ml) y agua (0,7 ml). La mezcla se desgasificó y se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0,0410 mmol, 0,01 eqv.). La reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se filtró. El filtrado se solubilizó con
20 diclorometano. La fase orgánica se secó en un separador de fases y se evaporó para producir material bruto. Luego se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener los productos **III** esperados.

25 Ejemplo: Síntesis de (3S)-3-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1-tetrahidropiran-2-il-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)indazol-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (n=0, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H, G= CMe₂)(n=0, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H, G= CMe₂)

Espuma beige; rendimiento del 56 %; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 13,2, 8,4 Hz, 2H), 7,54 (ddd, J = 8,3, 6,9, 0,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,27
30 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,51 - 5,47 (m, 1H), 4,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,62 - 3,46 (m, 3H), 2,94 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,49-2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,71 - 1,49 (m, 4H), 1,40 (d, J = 5,2 Hz, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (d, J = 3,6 Hz, 3H), m/z = 532,4 [M+H]⁺

3. Desprotección

35

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (9,18 mmol, 40 eqv.) a una solución de compuestos de acoplamiento de Suzuki **III** (0,229 mmol) en metanol anhidro (0,5 ml, 0,5 N). La reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para producir los compuestos **IV** finales (60 mg, rendimiento del 62 %) en forma de sales clorhídricas.

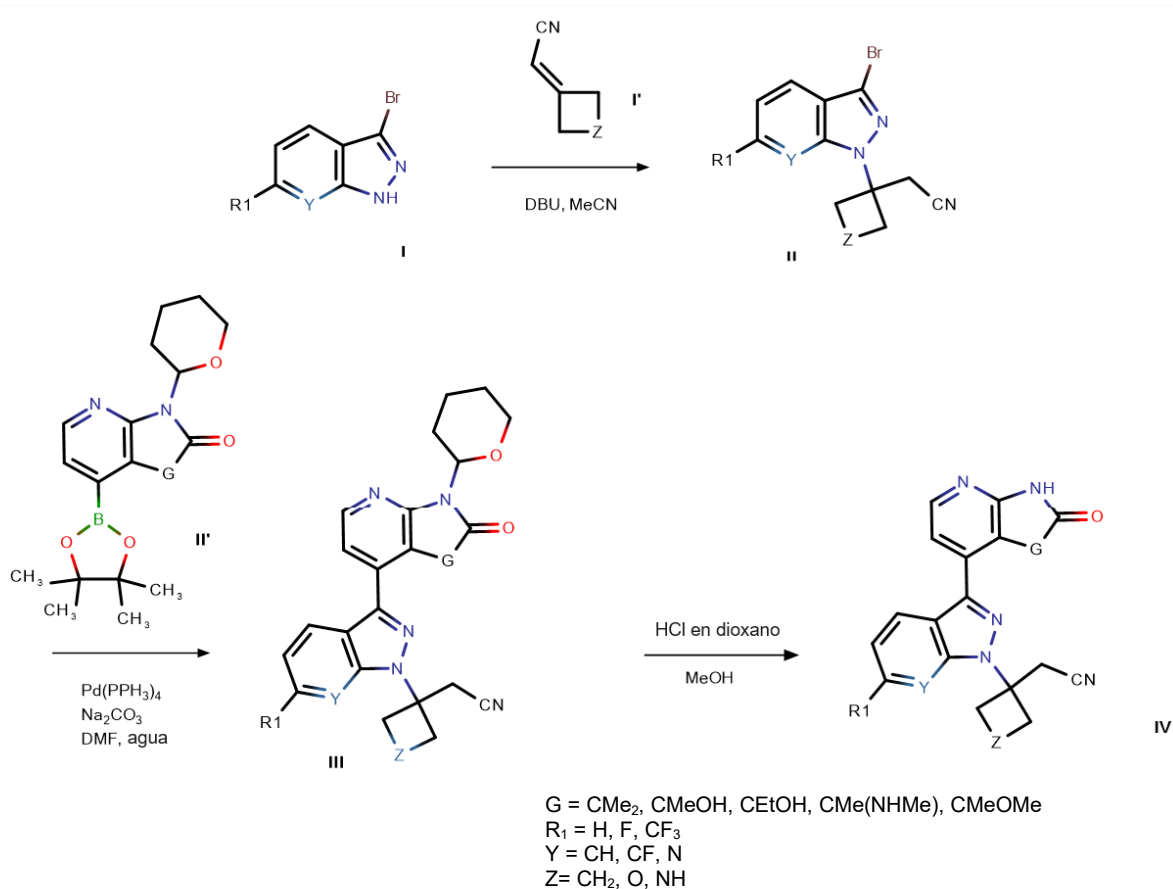
40

Ejemplo 16: Síntesis de dihidrocloruro de 3,3-dimetil-4-[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]indazol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$, $G = CMe_2$)

Polvo blanco; rendimiento del 62 %, RMN de 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) 11,14 (br s, 1H), 8,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,28 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,51-3,72 (m, 2H), 3,37 (br s, 4H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,33 (br d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); $m/z = 348,0$

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento general (indazol 3)

10



15

1. Reacción de Michael

20

Se cargó sucesivamente un vial de biotage de 20 ml con 3-bromo-1H-indazol **I** (2,46 mmol), reactivo **I'** (2,46 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-eno (4,92 mmol, 2 eqv.) en acetonitrilo anhidro (12 ml, 0,2 N). La mezcla se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* con un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener los productos **II** correspondientes.

25

Ejemplo: Síntesis de 2-[1-(3-bromoindazol-1-il)ciclobutil]acetonitrilo ($Y=C-H$, $R_1 = H$, $Z=CH_2$)

Sólido blanco, rendimiento del 83 %, RMN de 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) 7,60-7,64 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 2H),
5 2,17 (dquin, $J = 11,3$, 9,0 Hz, 1H), 1,95 (dtt, $J = 11,2$, 9,8, 3,2 Hz, 1H); $m/z = 290,1-292,1 [M+H]^+$

2. Acoplamiento Suzuki

En un vial de biotage de 20 ml, se disolvió bromoindazol II sustituido (0,59 mmol, 1,1 eqv.) en
10 una mezcla de DMF (4 ml) y agua (1,3 ml), luego éster borónico II' (0,53 mmol) y carbonato disódico (1,60 mmol, 3 eqv.). La solución se desgasificó con N_2 y se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0,053 mmol, 0,01 eqv.). La mezcla se calentó a 75 °C durante 3 horas. La solución se enfrió y se añadió agua. El producto se extrajo varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas se reunieron, se filtraron en un separador de fases y se concentraron al vacío para obtener material
15 bruto. Luego se purificó mediante cromatografía *flash* con un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para proporcionar los compuestos III esperados.

Ejemplo: Síntesis de 2-[1-[3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxo-1-tetrahidropiran-2-il-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)indazol-1-il]ciclobutil]acetonitrilo ($Y=C-H$, $R_1 = H$, $G = COHMe$, $Z = CH_2$)
20

Sólido amarillo pálido; rendimiento del 15 %; RMN de 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 8,40 (dd, $J=5,5$, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=5,5$, 2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 6,11 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,05 - 2,81 (m, 3H),
25 2,71 - 2,58 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 1,94-2,06 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J=50,3$ Hz, 4H), 1,51 (d, $J=1,4$ Hz, 3H); $m/z = 458,4 [M+H]^+$

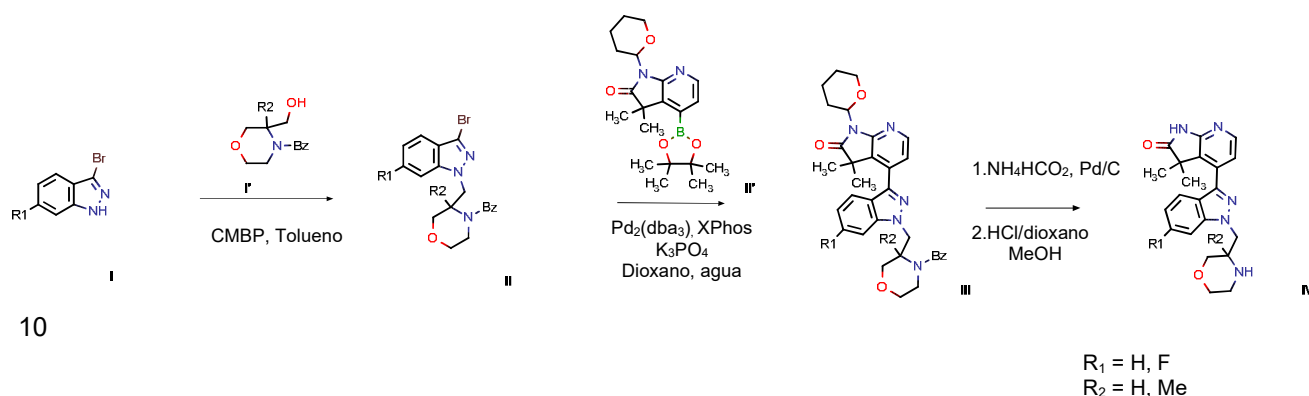
3. Desprotección

30 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (1,5 mmol, 20 eqv.) a una solución de compuestos de acoplamiento de Suzuki III (0,075 mmol) en metanol anhidro (0,5 ml, 0,3 N). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 50 °C una noche más. La mezcla se basificó con una solución acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM y el disolvente se evaporó para producir material bruto. Luego se purificó en fase inversa con un
35 gradiente de H_2O /acetonitrilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y concentraron para producir los productos IV esperados.

Ejemplo 25: Síntesis de 2-[1-[3-(3-hidroxi-3-metil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)indazol-1-il]ciclobutil]acetonitrilo ($Y = C-H$, $R_1 = H$, $G = COHMe$, $Z = CH_2$)

Polvo blanco; rendimiento del 26 %, RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) 11,09 (br s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,4, 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,8, 6,8$ Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 2,79-3,05 (m, 2H), 2,64 (ddd, $J = 12,2, 8,9, 2,7$ Hz, 2H), 1,93-2,30 (m, 2H), 1,48 (s, 3H); $m/z = 374,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento general (indazol 4)



1. Mitsunobu

- En un vial de 10 ml, a temperatura ambiente, cianometiltributylfosforano (0,68 ml, 2,49 mmol, 2 eqv.) a una solución agitada de bromoindazol **I** (1,24 mmol, 1 eqv.) y alcohol (1,24 mmol, 1 eqv.) en tolueno anhidro (3,7 ml, 0,3 N). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente, se concentró al vacío para producir material bruto en forma de un aceite marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Se transfirió mediante inyección de líquido en DCM. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para producir compuestos **II** esperados.

Ejemplo: Síntesis de 4-bencil-3-[(3-bromoindazol-2-il)metil]-3-metil-morfolina ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$)

- Goma incolora, rendimiento del 45 %, RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,16 (m, 6H), 4,83 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 9,8, 5,0$ Hz, 1H), 3,51 (ddd, $J = 11,2, 8,2, 3,2$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,69 (ddd, $J = 11,7, 8,2, 3,3$ Hz, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 1H), 1,06 (s, 3H); $m/z = 400,3, 402,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. Acoplamiento Suzuki

- Se cargó sucesivamente un vial reactivo de 6-20 ml con bromoindazol **II** sustituido (0,532 mmoles), 3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (0,532 mmol, 1 eqv.), fosfato tripotásico (229 mg, 1,06 mmol, 3 eqv.), Xphos (10 mg, 0,021 mmol, 0,04 eqv.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,011 mmol, 0,02 eqv.), dioxano (2,2 ml) y agua (0,4 ml). El vial se selló, se evacuó al vacío y se rellenó con argón.

La reacción se agitó a 95 °C durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron utilizando un separador de fases y se evaporaron para producir material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Se transfirió mediante inyección de líquido en DCM. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para producir los productos **III** esperados.

Ejemplo: Síntesis de 4-[1-[(4-bencil-3-metil-morfolin-3-il)metil]indazol-3-il]-3,3-dimetil-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolol[2,3-b]piridin-2-ona ($R_1 = H$, $R_2 = Me$)

10 Espuma blanca; rendimiento del 67 %; RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (d, $J=5,38$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,56$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,31$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=7,61$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=5,38$ Hz, 1H), 7,19-7,32 (m, 6H), 5,47-5,50 (m, 1H), 4,95 (d, $J=14,43$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J=14,67$ Hz, 1H), 3,91-4,01 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 2H), 3,51-3,64 (m, 3H), 3,26-3,29 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 2,75 (br t, $J=8,80$ Hz, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 1,96 (br d, $J=11,49$ Hz, 1H), 1,49-1,69 (m, 15 4H), 1,31-1,39 (m, 6H), 1,11 (s, 3H); $m/z = 566,5$ $[M+H]^+$

3. Desprotección del bencilo

Producto de acoplamiento de Suzuki **III** (0,09 mmol) en metanol anhidro (2,2 ml, 0,04 N). Se añadieron formiato de amonio (0,62 mmol, 7 eqv.) y Pd/C Engelhard al 10 % (0,09 mmol, 1 eqv.). El reactivo se selló, se evacuó al vacío y se rellenó con argón. La suspensión se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeOH y se concentró para producir productos desprotegidos con bencilo.

25 Ejemplo: Síntesis de 3,3-dimetil-4-[1-[(3-metilmorfolin-3-il)metil]indazol-3-il]-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolol[2,3-b]piridin-2-ona ($R_1 = H$, $R_2 = Me$)

Goma marrón; rendimiento del 61 %; RMN de 1H (600 MHz, DMSO- D_6 , 300 K) δ (ppm) = 8,33 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 0,9, 7,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,49 (dd, $J = 2,1, 11,4$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,99 (td, $J = 1,9, 11,4$ Hz, 1H), 3,65 (td, $J = 3,8, 11,0$ Hz, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 3H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 3,04 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,37 - 2,14 (m, 1H), 1,96 (br dd, $J = 2,5, 10,0$ Hz, 1H), 1,72 - 1,44 (m, 5H), 1,37 (d, $J = 1,0$ Hz, 6H), 0,94 (s, 3H); $m/z = 476,5$ $[M+H]^+$

35 4. Desprotección de THP

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (8 mmol, 8 eqv.) a una solución de los compuestos anteriores (0,17 mmol) en metanol anhidro (0,8 ml, 0,2 N). La reacción se agitó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadió una solución acuosa

de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron para producir compuestos **IV** esperados como sales clorhídricas.

- 5 Precursor racémico del Ejemplo 31: Síntesis de 3,3-dimetil-4-[1-[(3-metilmorfolin-3-il)metil]indazol-3-il]-1H-pirrol-2-ona ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$)

Polvo blanco; rendimiento del 62 %, RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 600 MHz): δ (ppm) 11,10 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,3$, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,65 (dt, $J = 10,8$, 3,8 Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,49 (ddd, $J = 10,8$, 8,3, 2,9 Hz, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,10 (ddd, $J = 12,3$, 8,6, 3,2 Hz, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 1,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 6H), 0,94 (s, 3H); $m/z = 392,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

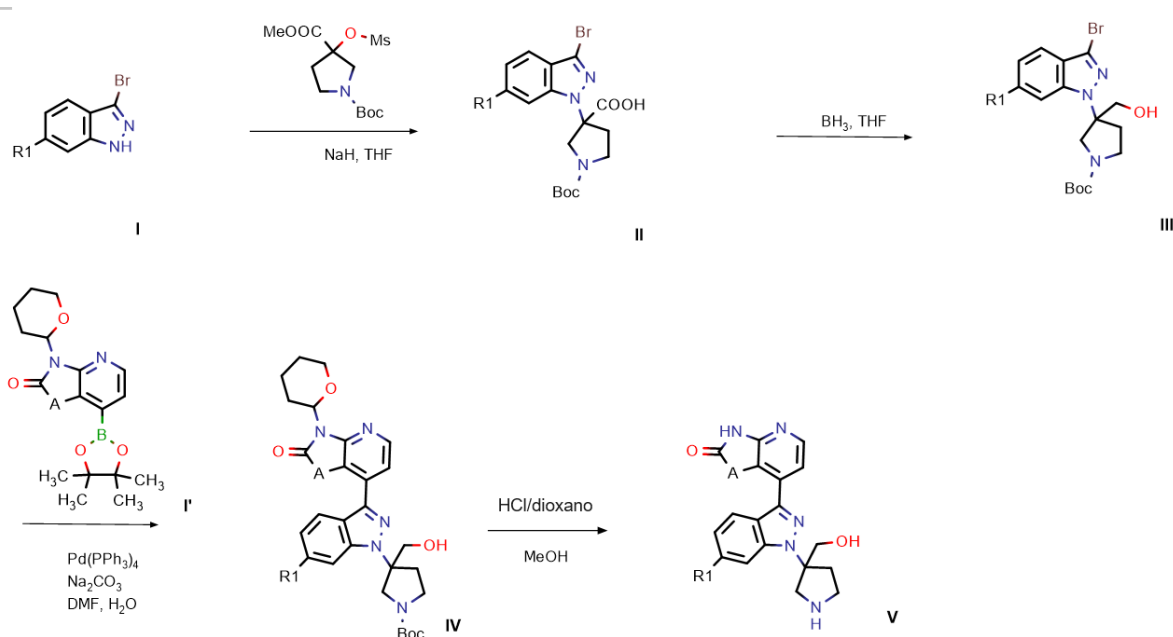
Los compuestos enantioméricos se obtuvieron después de la purificación quiral.

15

El Ejemplo 63 se obtuvo como producto secundario durante la desprotección de bencilo en metanol.

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento general (indazol 5)

20



S

$\text{R}_1 = \text{H}, \text{F}$
 $\text{G} = \text{CMe}_2, \text{C}(\text{ciclopentilo})$

25

1. Síntesis de 3-metilsulfoniloxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de O3-metilo de O1-terc-butilo

A temperatura ambiente, se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,2 ml, 14,9 mmol, 2 eqv.) a una suspensión agitada de trietilamina (2,1 ml, 14,9 mmol, 2 eqv.) y 3-hidroxipirrolidin-1,3-

30

dicarboxilato de 3-metilo de 1-terc-butilo (1,90 g, 7,44 mmol, 2 eqv.) en dicloroetano anhidro (62 ml, 0,12 N). La reacción se agitó a 55 °C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCE. La fase orgánica se secó y concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía *flash* utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 3-metilsulfoniloxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de O3-metilo de O1-terc-butilo (1,5 g, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite amarillo. RMN de ¹H (cloroformo-d, 400 MHz): δ (ppm) 3,92 (t, J=14,9 Hz, 5H), 3,69 - 3,49 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,66 - 2,41 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

2. Sustitución

Se cargó un vial reactivo con hidruro de sodio (1,99 mmol, 1,5 eqv.) y THF anhidro (0,05 ml). Luego bromoindazol I (300 mg, 1,33 mmol) en THF anhidro (0,1 ml). Se añadió gota a gota 3-metilsulfoniloxipirrolidin-1,3-dicarboxilato de O3-metilo de O1-terc-butilo (1,99 mmol, 2 eqv.) en THF anhidro (0,35 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hidruro de sodio (1,5 eq) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. Este residuo se solubilizó en acetato de etilo y se añadió agua. Las dos fases se separaron. Las fases acuosas combinadas se neutralizaron con una solución acuosa de HCl de 1 N y se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron utilizando un separador de fases y se evaporaron para producir los productos II obtenidos.

Ejemplo: Síntesis de ácido 3-(3-bromo-6-fluoro-indazol-1-il)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-carboxílico (R₁ =F)

Goma incolora, rendimiento del 37 %, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,72 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 4,37 - 4,10 (m, 2H), 3,02 - 2,83 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,42 (s, 9H); m/z = 400,3, 402,3 [M+H]⁺.

3. Reducción

Se cargó un vial reactivo de 2 ml con indazoles II sustituidos (0,487 mmol) y se añadió una solución de borano tetrahidrofurano de 1 M (0,974 mmol, 2 eqv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de NH₄Cl saturada y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un separador de fases y se evaporaron para producir material bruto en forma de un sólido marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo. Se transfirió mediante una pausa sólida en Isolute HM-N. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener los productos III esperados.

Ejemplo: Síntesis de 3-(3-bromo-6-fluoro-indazol-1-il)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo ($R_1 = F$)

Espuma blanca; rendimiento del 44 %; $m/z = 358, 360 [M+H-tBu]^+$

5 4. Suzuki

Se cargó un vial reactivo de 12 ml con los compuestos **III** anteriores (0,222 mmol), éster borónico **I'** (0,222 mmol, 1 eqv.) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0,0222 mmol, 0,1 eqv.) en una mezcla de DMF (1,7 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla se desgasificó con N_2 , luego se añadió carbonato disódico (0,666 mmol, 3 eqv.). La mezcla se desgasificó nuevamente con N_2 , luego se agita a 90 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla fría y el precipitado se filtró y se lavó con agua, después se disolvió en DCM. La fase orgánica se filtró en un separador de fases y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó con un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y se concentraron al vacío para proporcionar los compuestos **IV** esperados.

Ejemplo: Síntesis de 3-[6-fluoro-3-(2'-oxo-1'-tetrahidropiran-2-il-espiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-4'-il)]indazol-1-il]-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo ($R_1 = F$, $G = C_{ciclopentilo}$)

20 Sólido beige, rendimiento del 24 %, $m/z = 606,3 [M+H]^+$

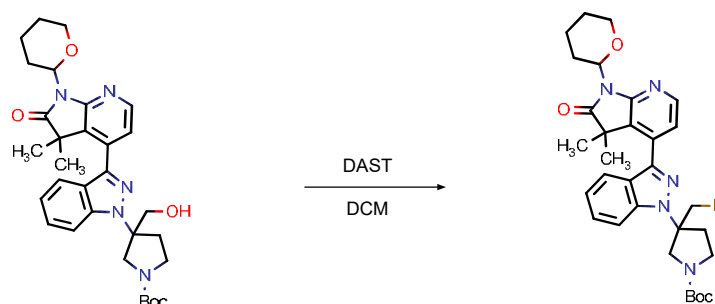
5. Desprotección

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (1,9 mmol, 40 eqv.) a una solución de los compuestos **IV** anteriores (0,05 mmol) en metanol anhidro (0,1 ml, 0,5 N). La reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La solución se concentró. El producto se disolvió en agua y las impurezas se extrajeron con EtOAc. La fase acuosa se concentró al vacío para proporcionar los compuestos **IV** esperados en forma de sales clorhídricas.

30 Ejemplo 55: Síntesis de diclorhidrato de 4-[6-fluoro-1-[3-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]indazol-3-il]espiro[1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3,1'-ciclopentano]-2-ona ($R_1 = F$, $G = C_{ciclopentilo}$)

Polvo amarillo; rendimiento del 57 %; RMN de 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) 11,02 (s, 1H), 9,18-9,66 (m, 2H), 8,19 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,65-7,84 (m, 2H), 7,17 (td, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,10 (dt, $J = 12,0, 6,0$ Hz, 2H), 3,80-3,97 (m, 3H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,23-3,34 (m, 1H), 2,66-2,93 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 4H), 1,60 (br d, $J = 2,7$ Hz, 2H); $m/z = 422,1 [M+H]^+$

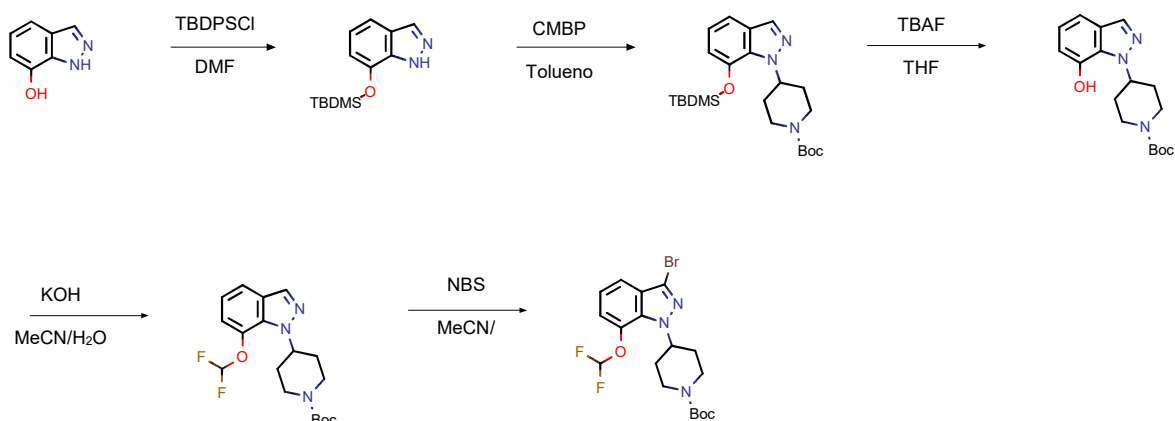
Para obtener el Ejemplo 77 se realizará un paso más antes de la desprotección:



5 Síntesis de 3-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)indazol-1-il]-3-(fluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un vial reactivo de 5 ml a 0 °C, se añadió gota a gota DAST (0,019 ml, 0,142 mmol, 1,5 eqv.) a una solución agitada de 3-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)indazol-1-il]-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 0,0944 mmol) en DCM
 10 anhidro (1,2 ml, 0,08 N). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió DAST (0,019 ml, 0,142 mmol, 3 eqv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NaOH de 1 M hasta lograr un pH=12, se extrajo con diclorometano y se secó sobre un separador de fases. El disolvente se evaporó
 15 para producir 3-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1-tetrahidropiran-2-il-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)indazol-1-il]-3-(fluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (35,3 mg, rendimiento del 66 %) en forma de una goma amarilla pálida. Se incorporó en el siguiente paso sin más purificación. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,77 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,41 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 5,49 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,10 - 4,78 (m, 2H), 4,09 - 3,95
 20 (m, 1H), 3,57 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,97 (dq, J = 13,7, 6,9 Hz, 3H), 2,75 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 1,95 (s, 1H), 1,71 - 1,45 (m, 4H), 1,38 (d, J = 12,7 Hz, 6H), 1,07 (dt, J = 20,1, 7,2 Hz, 9H); m/z = 564,2 [M+H]⁺.

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento específico (indazol específico 1)



5

Paso 1: Síntesis de terc-butil-(1H-indazol-7-iloxi)-difenil-silano

A una solución de 7-hidroxi-1H-indazol (95 %, 1,44 g, 10,2 mmol) en DMF anhidro (14 ml, 0,5 N), se añadió terc-butilclorodifenilsilano (6,8 ml, 25,5 mmol, 2,5 eqv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió terc-butilclorodifenilsilano (6,8 ml, 25,5 mmol, 2,5 eqv.) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se vertió en una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Se transfirió mediante inyección de líquido en DCM. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener terc-butil-(1H-indazol-7-iloxi)-difenil-silano (1,4 g, rendimiento del 37 %) en forma de una espuma blanca. RMN de 1H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 13,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,71-7,74 (m, 4H), 7,40-7,51 (m, 6H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H); *m/z* = 373,4 [M+H]⁺

Paso 2: Síntesis de 4-[7-[terc-butil(difenil)silil]oxiindazol-1-il]piperidin-1-carboxilato

A una mezcla agitada de terc-butil-(1H-indazol-7-iloxi)-difenilsilano (650 mg, 1,74 mmol) en tolueno anhidro (5 ml, 0,3 N), se le añadió cianometiltributylfosforano (0,91 ml, 3,49 mmol, 2 eqv.) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,70 g, 3,49 mmol, 2 eqv.). La reacción se agitó a 85 °C durante 5 horas. Se añadieron de nuevo 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,70 g, 3,49 mmol, 2 eqv.) y cianometiltributylfosforano (0,91 ml, 3,49 mmol, 2 eqv.) y la reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta que se secó y el producto bruto se purificó mediante columna de cromatografía *flash* con un gradiente de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 4-[7-[terc-butil(difenil)silil]oxiindazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 18 %). RMN de 1H (600 MHz, DMSO-d₆) Cambio 8,09 (s, 1H), 7,71-7,76 (m, 4H), 7,38-7,52 (m,

6H), 7,23 (d, J=8,02 Hz, 1H), 6,64 (t, J=7,85 Hz, 1H), 6,21 (d, J=7,63 Hz, 1H), 5,57 (tt, J=5,28, 10,27 Hz, 1H), 4,14 (br d, J=12,03 Hz, 2H), 2,78 (br s, 2H), 2,02-2,11 (m, 4H), 1,38-1,45 (m, 9H), 1,11 (s, 9H); m/z = 556,4 [M+H]⁺.

5 Paso 3: Síntesis de 4-(7-hidroxiindazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, a temperatura ambiente, se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio de 1 M (0,49 ml, 0,486 mmol, 1,5 eqv.) a una solución agitada de 4-[7-(terc-butil(difenil)silil)oxiindazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,324 mmol) en THF anhidro (1,6 ml, 0,2 N). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo con salmuera y se añadió EtOAc. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta que se secó. El material bruto se trituró en DCM. El sólido se filtró y secó a vacío alto para producir 4-(7-hidroxiindazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,82 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 7,4, 0,6 Hz, 1H), 5,25 (p, J = 7,9, 7,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,02 - 1,87 (m, 4H), 1,43 (s, 9H); m/z = 318,1 [M+H]⁺

20 Paso 4: Síntesis de 4-[7-(difluorometoxi)indazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo sellado de 2-5 ml, a -78 °C, se añadió en una porción [bromo(difluoro)metil]fosfonato de dietilo (0,080 ml, 0,429 mmol, 2 eqv.) a una solución enfriada de 4-(7-hidroxiindazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (68 mg, 0,214 mmol) e hidróxido de potasio (240 mg, 4,29 mmol, 20 eqv.) en una mezcla de acetonitrilo (1,1 ml) y agua (1,1 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para producir 4-[7-(difluorometoxi)indazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de una goma marrón. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,27 - 7,53 (m, 1 H), 7,16 - 7,19 (m, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 1 H), 4,95 - 5,04 (m, 1 H), 4,03 - 4,18 (m, 2 H), 2,71 - 3,11 (m, 2 H), 1,83 - 2,06 (m, 4 H), 1,43 (s, 9 H); m/z = 312,2 [M+H]⁺

35 Paso 5: Síntesis de 4-[3-bromo-7-(difluorometoxi)indazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

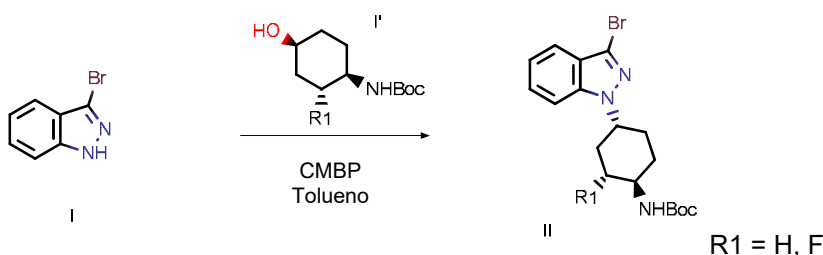
Se añadió N-bromosuccinimida (23 mg, 0,128 mmol, 1,05 eqv.) a una solución de 4-[7-(difluorometoxi)indazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (64 mg, 0,122 mmol) en acetonitrilo (0,3 ml, 0,4 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH, agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para

producir 4-[3-bromo-7-(difluorometoxi)indazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (69 mg, rendimiento del 85 %) en forma de una goma púrpura. RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ (ppm) 7,15-7,71 (m, 4H), 4,89-5,07 (m, 1H), 3,99-4,19 (m, 2H), 2,75-3,10 (m, 2H), 1,72-2,15 (m, 4H), 1,36-1,46 (m, 9H); $m/z = 390,2, 392,2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$

5

Los siguientes pasos fueron similares al procedimiento general - indazol 2

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento específico (indazol específico 2)



10

Se cargó sucesivamente un vial sellado de 6 ml con 3-bromo-1H-indazol (120 mg, 0,59 mmol), (tributil-lambda~5-fosfaniliden)acetonitrilo (0,31 ml, 1,18 mmol) y compuesto I en tolueno anhidro (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 80°C durante la noche. El disolvente se evaporó para producir material bruto. Se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo. Se transfirió mediante pausa sólida en Isolute HM-N en una columna Redisep Gold de 12 g. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener compuestos II.

15

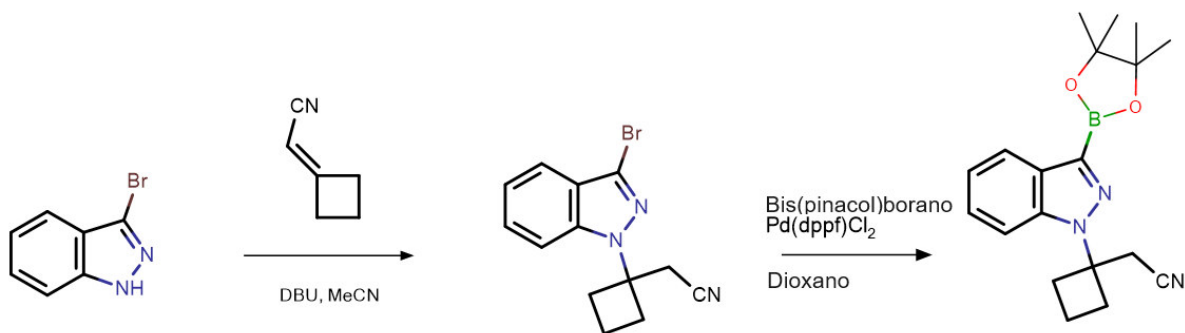
Ejemplo: Síntesis de N-[rac-(1R,2R,4R)-4-(3-bromoindazol-1-il)-2-fluoro-ciclohexil]carbamato de terc-butilo ($\text{R}_1 = \text{F}$)

20

Sólido beige, rendimiento del 58 %, RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,42 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

25

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento específico (indazol específico 3)



30

Paso 1: Síntesis de 2-[1-(3-bromoindazol-1-il)ciclobutil]acetonitrilo

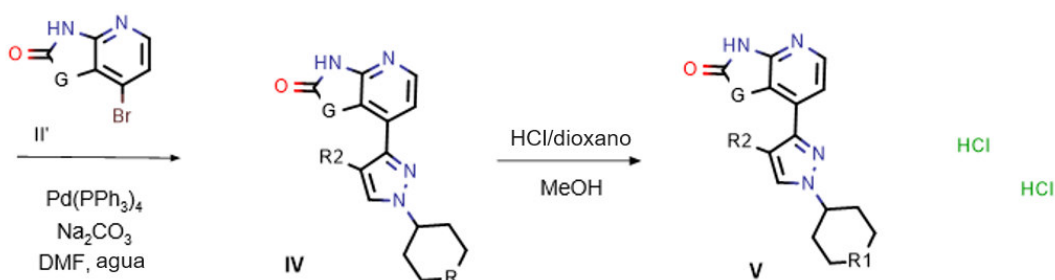
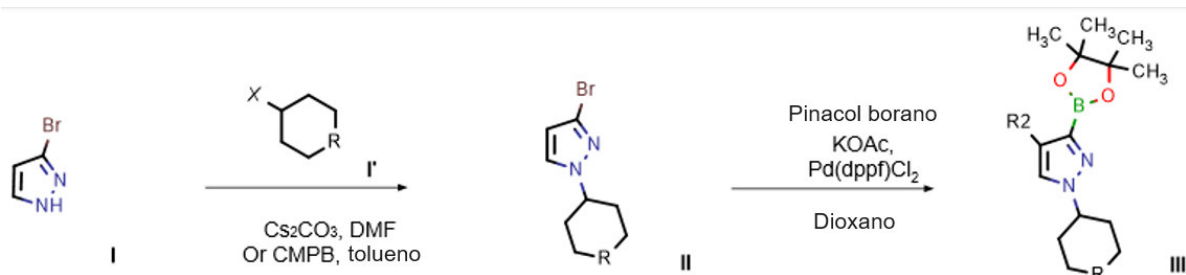
Se cargó sucesivamente un vial de biotage de 20 ml con 3-bromo-1H-indazol (500 mg, 2,46 mmol), ciclobutilidenacetonitrilo (0,25 ml, 2,46 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-eno (0,73 ml, 4,92 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante 48 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se obtuvo un aceite naranja y se purificó en una columna de gel de sílice de 12 g con un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 2-[1-(3-bromoindazol-1-il)ciclobutil]acetonitrilo (600 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,63 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,57 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,7, 7,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,87 (dt, *J* = 12,5, 9,7 Hz, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 2,09 - 1,89 (m, 1H); *m/z* = 290,0, 292,0 [M+H]⁺

Paso 2: Síntesis de 2-[1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-1-il]ciclobutil]acetonitrilo

Se cargó un vial con bis(pinacol)diborano (1,5 g, 6,00 mmol), acetato de potasio (589 mg, 6,00 mmol), 2-[1-(3-bromoindazol-1-il)ciclobutil]acetonitrilo (580 mg, 2,00 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (147 mg, 0,200 mmol) en dioxano anhidro (20 ml). El vial se selló, se evacuó al vacío y se rellenó con argón. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas y luego se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se filtró, se lavó con EtOAc y se concentró al vacío para producir material bruto en forma de un aceite marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Se transfirió mediante inyección de líquido en DCM en una columna de 70 g. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 2-[1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-1-il]ciclobutil]acetonitrilo en forma de un sólido naranja. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,90 (dt, *J* = 12,4, 9,8 Hz, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 2H), 2,28 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,36 (s, 12H); *m/z* = 256,3 [M+H]⁺

30

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento general (pirazol)



5

G = NH, CMe₂, CMeOH
R = NBoc, CHNHBoc
R₁ = NH, CHNH₂
R₂ = H, CH₃
X = OH, Br

10 Primer paso: alquilación o Mitsunobu

Alquilación (X = Br)

En un vial reactivo, se añadió carbonato de cesio (532 mg, 1,63 mmol, 1,2 eqv.) a una solución de 3-bromo-1H-pirazol **I** (200 mg, 1,36 mmol) y 4-bromopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (431 mg, 1,63 mmol, 1,2 eqv.) en DMF anhidro (14 ml, 0,1 N). La mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. Se añadieron 4-bromopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (431 mg, 1,63 mmol, 2 eqv.) y carbonato de cesio (532 mg, 1,63 mmol, 2 eqv.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadieron de nuevo 4-bromopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 eqv.) y carbonato de cesio (2 eqv.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas más. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y concentró al vacío para obtener material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de DCM/EtOAc. Se transfirió mediante inyección de líquido en DCM. Se recogieron las fracciones relevantes (no visibles en UV) y se concentraron al vacío para obtener 4-(3-bromopirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo **II** (266 mg, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 7,83 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,38 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,35 (tt, *J*=11,5, 4,0 Hz, 1H), 4,03 (d, *J*=12,3 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,73 (qd, *J*=12,4, 4,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); *m/z* = 276,1 [M+H]⁺

Reacción de Mitsunobu (X= OH)

Se añadió cianometiltributylfosforano (1,7 ml, 6,12 mmol, 3 eqv.) a una solución de 3-bromo-1H-pirazol **I** (300 mg, 2,04 mmol) y cis-4-hidroxyciclohexilcarbamato de terc-butilo (1,32 g, 6,12 mmol, 3 eqv.) en tolueno anhidro (10 ml, 0,2 N). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La solución se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener N-[4-(3-bromopirazol-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo **II** (288 mg, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 7,79 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,34 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,09 (tt, *J*=11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,04 - 1,65 (m, 6H), 1,51 - 1,20 (m, 11H), *m/z* = 288,1-290,1 [M+H-tBu]⁺

Misma síntesis para los siguientes pasos.

2. Ésteres borónicos

En un vial reactivo se introdujeron bromopirazoles **II** sustituidos (0,806 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,21 mmol, 1,5 eqv.) y acetato de potasio (2,42 mmol, 3 eqv.) en dioxano anhidro (2,7 ml, 0,3 N). La mezcla se desgasificó con N₂ y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (**II**) (0,081 mmol, 0,1 eqv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró sobre Dicalite y se concentró al vacío para producir material bruto **III**. El material bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo: Síntesis de 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (R=NHBoc, R₂=H)
Aceite oscuro, *m/z* = 240,3 [M+H-tBu]⁺ (forma ácida)

3. Acoplamiento Suzuki

Se cargó un vial reactivo con ésteres borónicos **III** (0,709 mmol, 2 eqv.), estructura de bromo **I'** (0,332 mmol), carbonato disódico (0,996 mmol, 3 eqv.) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0,0332 mmol, 0,1 eqv.) en una mezcla de DMF (3,2 ml) y agua (0,6 ml). El vial se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Se añadió agua y el precipitado se filtró y solubilizó en DCM. La fase orgánica se secó en un separador de fases y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de ciclohexano/EtOAc. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener productos de acoplamiento de Suzuki **IV**.

Ejemplo: Síntesis de 4-[3-(3,3-dimetil-2-oxo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (R=NHBoc, R₂=H, G = CMe₂)

Sólido amarillo, rendimiento del 54 %, RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 11,01 (s, 1H), 8,07 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,49 (ddt, $J=11,4$, 7,9, 4,0 Hz, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 2,91 (d, $J=14,5$ Hz, 2H), 2,06 (d, $J=10,0$ Hz, 2H), 1,86 (qd, $J=12,4$, 4,2 Hz, 2H), 1,45 (d, $J=14,7$ Hz, 15H); $m/z = 412,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

4. Desprotección

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (0,73 mmol, 4 eqv.) a una solución de compuestos de acoplamiento de Suzuki **IV** (0,18 mmol) en metanol anhidro (0,16 ml, 0,1 N). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró al vacío. El producto se trituró en DCM y se secó al vacío a 40 °C durante la noche para producir compuestos **IV** finales en forma de sales clorhídricas.

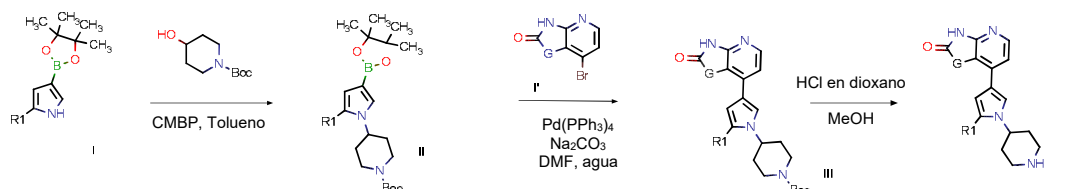
Ejemplo: Síntesis de dihidrocloruro de 3,3-dimetil-4-[1-(4-piperidil)pirazol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ona ($\text{R}=\text{NH}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{G}=\text{CMe}_2$)

15

Polvo blanco, rendimiento del 73 %, RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ (ppm) 11,06 (s, 1H), 8,62-9,21 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,59 (tt, $J = 10,3$, 5,0 Hz, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,43 (br d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,02-3,14 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 4H), 1,48 (s, 6H); $m/z = 312,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

Acoplamiento de estructuras - Procedimiento general (pirrol)



$\text{G} = \text{NH}, \text{CHMe}, \text{CMe}_2, \text{CMeOH}$
 $\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_2\text{OMe}$

25

1. Reacción de Mitsunobu

Se cargó un vial reactivo de 10 ml con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol (200 mg, 1,02 mmol) **I**, 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (409 mg, 2,03 mmol, 2 eqv.) y tolueno anhidro (5 ml, 0,2 N). El vial fue sellado y se añadió cianometiltributilfosforano (0,55 ml, 2,03 mmol, 2 eqv.). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas. 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (409 mg, 2,03 mmol, 2 eqv.) y se añadió cianometiltributilfosforano (0,55 ml, 2,03 mmol, 2 eqv.) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 horas. Se añadieron de nuevo terc-butil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (2eq) y cianometiltributilfosforano (2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante la noche.

35

Se detuvo la reacción y se eliminó el disolvente al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía inversa en condiciones neutras (MeCN/agua). Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (106 mg, 28 %) en forma de un sólido blanco.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,14 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,21 - 6,17 (m, 1H), 4,16 - 3,95 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 1,91 (d, $J=12,5$ Hz, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,23 (s, 12H); $m/z = 377,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

2. Acoplamiento Suzuki

10

Se cargó un vial reactivo con 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo **II** (0,282 mmol, 1,1 eqv.), estructura de bromo **I'** (0,256 mmol), carbonato disódico (81 mg, 0,768 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (30 mg, 0,0256 mmol, 0,1 eqv.) en una mezcla de DMF (2,5 ml) y agua (0,5 ml). El vial se selló, se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se detuvo y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Dicalite y después se lavó con DCM. El disolvente se eliminó al vacío para producir material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía *flash* sobre gel de sílice utilizando un gradiente de ciclohexano/EtOAc seguido de un gradiente de tolueno/acetona. Las fracciones relevantes se recogieron y concentraron al vacío para obtener los productos **III** esperados.

20

Ejemplo: Síntesis de 4-[3-(2-oxo-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-7-il)pirrol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (G = NH)

Sólido blanco; rendimiento del 13 %; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 11,22 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=5,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,12 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,05 - 1,69 (m, 4H), 1,44 (s, 9H); $m/z = 384,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

3. Desprotección

30

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno de 4 M en dioxano (0,36 mmol, 10 eqv.) a una solución de compuestos de acoplamiento de Suzuki **III** (0,032 mmol) en metanol anhidro (0,16 ml, 0,2 N). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el producto se lavó con pentano y se secó al vacío a 40 °C para producir compuestos finales como sales clorhídricas.

35

Ejemplo 6: Síntesis de 7-[1-(4-piperidil)pirrol-3-il]-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona; diclorhidrato (G = NH)

Polvo blanco; rendimiento del 50 %, RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) 11,77 (br s, 1H), 10,97 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 7,82 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (br s, 1H), 4,28 (tt, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,05 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 2,23 (br d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,06-2,18 (m, 2H);
5 m/z = 284,2 [M+H]⁺

Ejemplo 2 - Ensayos biológicos

Ensayo de inhibición de PKC-theta y PKC-delta

10 Las actividades bioquímicas de PKC-theta y PKC-delta se midieron utilizando el kit PKC-theta HTRF KinEASEkit, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Cisbio, número de catálogo 61ST1PEJ). En resumen, el componente de tampón quinasa del kit se complementó con MgCl₂ de 10 mM, DTT de 1 mM y Tween 20 al 0,1 %. Para el ensayo PKC-theta, se agregaron sustrato STK y ATP para proporcionar una concentración de ensayo final de 525 nM y 6,5 μM,
15 respectivamente. Para el ensayo de PKC-delta, se añadieron sustrato STK y ATP para proporcionar una concentración de ensayo final de 243 nM y 5,7 μM, respectivamente. Los reactivos de detección de criptato de anticuerpo estreptavidina_XL665 y STK se mezclaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los compuestos de prueba se diluyeron en DMSO en una serie de 10 dosis en pasos semilogarítmicos. Se dispensaron 10 nL de cada dosis de
20 compuesto en placas de 384 pocillos. Se diluyó PKC-theta humana recombinante (362-706 marcada con His) o PKC-delta (345-676 marcada con His) en tampón de quinasa para proporcionar una concentración de ensayo final de 10 ng/mL y se añadió al compuesto de prueba durante 30 minutos sobre hielo. La reacción se inició mediante la adición del sustrato y ATP y se incubó a 25 °C durante 30 minutos o 20 minutos para los ensayos PKC-theta y PKC-delta,
25 respectivamente. Se añadieron los reactivos de detección y la placa se incubó en la oscuridad durante 2 horas. La fluorescencia se midió en un lector de placas Envision 2103 con configuración óptica para excitación a 665 nm y emisión a 620 nm en el modo HTRF. Se calculó la proporción de señales de emisión del aceptor y donante para cada pocillo. Los valores porcentuales de inhibición se calcularon a partir de las proporciones de HTRF en diferentes dosis
30 y se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros para determinar los valores de CI₅₀ (ver Tabla 1).

Ensayo de liberación de IL-2 de células T efectoras de memoria

La inhibición mediada por el compuesto de prueba de la señalización de NFκB en células T se
35 evaluó mediante la cuantificación de la secreción de IL-2 mediante células T efectoras de memoria (TEM) humanas tras el tratamiento y la estimulación. Se aislaron células TEM humanas de capas leucocitarias de donantes sanos obtenidas del banco de sangre francés. En primer lugar, se purificaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de capas leucocitarias diluidas 1:1 con DPBS (Gibco, nro. de catálogo 14190-094) mediante centrifugación

en gradiente de densidad de Pancoll (PAN BIOTECH, nro. de catálogo P04-60500) a 400 x g durante 20 minutos. Las células TEM se enriquecieron aún más mediante clasificación celular inmunomagnética negativa utilizando un kit de aislamiento de células T afectoras de memoria CD4⁺ humana (Miltenyi, nro. de catálogo 130-094-125) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se mantuvieron congeladas las alícuotas de 3 x 10E6 células TEM purificadas en Cryo-SFM (PromoCell, nro. de catálogo C-29912) en nitrógeno en fase gaseosa hasta su uso. La pureza celular se verificó mediante análisis de citometría de flujo de 200 000 células fijadas con PFA previamente marcadas con anticuerpos monoclonales anti-CD4-PerCP-Cy5.5 (BD Pharmigen, nro. de catálogo 332772), anti-CD8-V500 (BD Biosciences, nro. de catálogo 561617), anti-CD14-Pacific Blue (Biolegend, nro. de catálogo 325616), anti-CD45 RA-FITC (Biolegend, nro. de catálogo 304106) y anti-CCR7-APC (en el kit de aislamiento de células T afectoras de memoria CD4⁺, Miltenyi, nro. de catálogo 130-094-125).

Las células TEM se resuspendieron en medio RPMI completo compuesto por: RPMI 1640 (Gibco, nro. de catálogo 31870-025), suero bovino fetal inactivado por calor al 10 % (Sigma, nro. de catálogo F7524), GlutaMAX de 2 mm (Gibco, nro. de catálogo 35050-038), piruvato de sodio de 1 mm 100X (Gibco, nro. de catálogo 11360-039), solución de aminoácidos no esenciales de MEM al 1 % (Gibco, nro. de catálogo 11140-035) y penicilina de 100 µg/ml, estreptomicina de 100 µg/ml (Sigma-Aldrich, nro. de catálogo 11074440001). Se sembraron 5.000 células por pocillo en placas de 384 pocillos de fondo plano y transparente (Corning, nro. de catálogo 3770). Se agregaron 5000 Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (Gibco, nro. de catálogo 11132D) a cada pocillo para estimulación celular. Por último, también se añadieron a las células, en pocillos triplicados, 10 dosis del compuesto de ensayo, preparadas originalmente en DMSO mediante dilución en serie por pasos semilogarítmicos. La concentración final de DMSO en los pocillos fue del 0,1 % en un volumen total de 100 µl de medio completo. Las placas se incubaron durante 24 h a 37 °C en 5 % de atmósfera de CO₂. Después de la incubación, las suspensiones celulares se centrifugaron a 400 x g y los sobrenadantes del cultivo se recuperaron y almacenaron a -80 °C. La viabilidad celular se evaluó mediante citometría de flujo después de teñir las células con Fixable Viability Dye eFluor 780 (Invitrogen, nro. de catálogo 65-0865-14). Los niveles de IL-2 se determinaron en sobrenadantes celulares utilizando un kit de detección de IL-2 humana HTRF (Cisbio, nro. de catálogo 62HIL02PEH). Los datos de IL-2 en las diferentes dosis del compuesto se ajustaron a una curva logística de 4 parámetros para determinar los valores de CI₅₀, correspondientes a la concentración del compuesto que conduce a una reducción del 50 % de los niveles máximos de IL-2 observados en cada experimento. Los datos de viabilidad se analizaron de manera similar para excluir la citotoxicidad como causa de la disminución de IL-2 (véase la Tabla 1).

Ejemplo nro.	HTRF de PKC-theta pIC50	HTRF de PKC-theta pIC50 (clasificado)	IL2 de PKC-theta pIC50	IL2 de PKC-theta pIC50 (clasificado)	Selectividad PKC-theta/ PKC-delta	Selectividad PKC-theta/ PKC-delta (clasificado)
1	6,1	G	5,5	G	1	G
2	5,1	H	5,0	G	0,2	G
3	6,7	F	5,2	G	1	F
4	6,0	H	5,4	G	2	F
5	7,1	E	6,9	E	1	F
6	7,4	E	6,2	F	3	F
7	7,4	E	6,3	F	6	E
8	8,1	C	6,9	E	5	E
9	8,7	B	7,4	D	15	D
10	7,4	E	6,2	F	12	D
11	7,2	E	5,8	G	4	F
12	8,1	C	6,7	E	11	D
13	7,4	E	6,2	F	4	F
14	8,5	C	7,3	D	3	F
15	8,6	B	7,4	D	14	D
16	8,3	C	7,2	D	18	D
17	8,0	D	6,4	F	7	E
18	7,9	D	6,5	F	11	D
19	8,4	C	7,3	D	9	E
20	7,8	D	6,7	E	13	D
21	7,3	E	6,0	G	9	E
22	8,0	C	6,5	F	15	D
23	9,3	A	7,5	C	11	D
24	8,4	C	7,2	D	9	E
25	9,3	A	7,7	C	6	E
26	8,5	C	7,1	D	11	D
27	7,3	E	5,8	G	5	E
28	8,7	B	7,5	C	15	D
29	9,4	A	7,4	D	24	C
30	8,9	B	7,3	D	14	D
31	8,9	B	7,4	D	22	C
32	8,1	C	7,0	E	13	D
33	8,5	B	7,2	D	22	C
34	8,8	B	7,4	D	12	D
35	8,5	C	7,0	D	11	D
36	8,3	C	6,9	E	14	D
37	8,6	B	7,6	C	19	D
38	8,9	B	7,7	C	16	D
39	9,7	A	8,0	B	10	E
40	9,7	A	7,8	C	17	D
41	9,4	A	7,8	C	14	D

42	7,6	D	6,4	F	N/D	N/D
43	8,1	C	6,5	F	11	D
44	7,5	E	6,6	E	14	D
45	7,4	E	6,0	G	15	D
46	8,2	C	6,8	E	3	F
47	9,2	A	7,6	C	12	D
48	6,5	F	6,1	F	33	B
49	8,2	C	6,5	E	3	F
50	9,1	A	7,7	C	11	D
51	9,3	A	7,8	C	11	D
52	8,4	C	7,4	D	8	E
53	8,3	C	7,0	D	13	D
54	8,6	B	7,1	D	22	C
55	8,2	C	6,8	E	4	F
56	8,7	B	7,3	D	15	D
57	8,9	B	7,3	D	14	D
58	9,3	A	8,0	C	18	D
59	9,2	A	7,7	C	11	D
60	8,4	C	7,0	E	8	E
61	8,7	B	7,3	D	16	D
62	9,5	A	8,8	A	3	F
63	7,5	D	5,9	G	17	D
64	8,6	B	7,1	D	28	C
65	7,3	E	6,4	F	28	C
66	8,4	C	7,0	D	21	C
67	7,5	E	6,4	F	9	E
68	9,6	A	8,0	C	12	D
69	7,0	E	5,9	G	9	E
70	8,1	C	6,9	E	20	C
71	8,1	C	6,9	E	22	C
72	7,9	D	6,7	E	20	D
73	7,5	D	6,2	F	10	D
74	6,5	F	6,2	F	33	B
75	8,7	B	7,3	D	19	D
76	8,5	B	7,0	D	22	C
77	9,0	A	7,9	C	11	D
78	9,0	A	7,3	D	10	D
79	8,9	B	7,3	D	15	D
80	9,1	A	7,7	C	9	E
81	7,5	E	6,1	F	20	C
82	9,1	A	7,3	D	12	D
83	8,8	B	7,2	D	13	D
84	7,5	E	5,9	G	14	D
85	7,3	E	5,9	G	10	E

86	7,5	D	5,9	G	26	C
87	9,0	A	7,3	D	38	B
88	8,4	C	6,7	E	14	D
89	8,6	B	7,1	D	32	B
90	9,0	A	7,8	C	11	D
91	8,1	C	6,9	E	19	D
92	7,9	D	6,8	E	15	D
93	8,4	C	7,3	D	10	E
94	8,4	C	6,9	E	23	C
95	9,9	A	8,8	A	25	C
96	8,7	B	7,6	C	17	D
97	8,6	B	7,4	D	23	C
98	7,5	D	6,0	G	57	A
99	7,0	E	6,4	F	105	A
100	8,1	C	7,0	D	29	C
101	7,6	D	6,2	F	42	B
102	8,2	C	N/D	N/D	46	B
103	8,6	B	7,2	D	22	C
104	9,1	A	7,9	C	17	D
105	7,9	D	6,4	F	33	B
106	9,1	A	7,9	C	15	D
107	7,7	D	6,2	F	23	C
108	8,5	B	7,3	D	17	D
109	7,7	D	6,3	F	11	D
110	7,6	D	6,0	G	29	C
111	8,0	D	6,4	F	7	E
112	8,5	B	7,2	D	22	C

Tabla 2: Datos bioquímicos de compuestos representativos de la divulgación. En las columnas indicadas, los datos se han clasificado en una categoría de A a H, como se indica a continuación, en función del valor medido.

5

Para HTRF de PKC-theta:

- A significa una pCI50 medida de 9,0 o más;
- B significa una pCI50 medida entre 8,5 y 8,0;
- C significa una pCI50 medida entre 8,0 y 8,5;
- D significa una pCI50 medida entre 7,5 y 8,0;
- E significa una pCI50 medida entre 7,0 y 7,5;
- F significa una pCI50 medida entre 6,5 y 7,0;
- G significa una pCI50 medida entre 6,0 y 6,5;
- H significa una pCI50 medida < 6,0.

10

15

Para CD4Tc IL-2 de PKC-theta:

- 5
- A significa una pCI50 medida entre 8,5 y 9,0;
 - B significa una pCI50 medida entre 8,0 y 8,5;
 - C significa una pCI50 medida entre 7,5 y 8,0;
 - D significa una pCI50 medida entre 7,0 y 7,5;
 - E significa una pCI50 medida entre 6,5 y 7,0;
 - F significa una pCI50 medida entre 6,0 y 6,5;
 - G significa una pCI50 medida < 6,0.

Para selectividad PKC-theta/PKC-delta:

- 10
- A significa una relación entre 50 y 120;
 - B significa una relación entre 30 y 50;
 - C significa una relación entre 20 y 30;
 - D significa una relación entre 10 y 20;
 - E significa una relación entre 5 y 10;
- 15
- F significa una relación entre 1 y 5;
 - G significa una relación entre 0 y 1.

Se pueden hacer modificaciones a los ejemplos anteriores sin apartarse del alcance de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

20