INHIBIDORES DEL MIEMBRO 19 DE LA FAMILIA DE PORTADORES DE SOLUTOS 6A (SLC6A19) Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/415,590 presentada el 12 de octubre, 2022, solicitud provisional estadounidense n.° 63/456,403 presentada el 31 de marzo, 2023 y solicitud provisional estadounidense n.º 63/532,327, presentada el 11 de agosto, 2023, cuyos contenidos completos se incorporan al presente documento como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El miembro 19 de la familia de transportadores de solutos 6A (SLC6A19), también conocido como B0AT1, es un transportador de aminoácidos neutros (NAA) dependiente de sodio que se expresa predominantemente en las membranas apicales de las células epiteliales renales e intestinales (Fairweather *et al. J. Biol. Chem* (2015) 290, 24308-24325). En los intestinos, la expresión superficial de SLC6A19 depende de la proteína chaperona ACE2, para la captación de aminoácidos (Singer *et al Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* (2012) 303, G686-G695). En los riñones, SLC6A19 requiere TMEM27 para la expresión superficial para reabsorber aminoácidos (Verrey *et al. Arch. Eur. J. Physiol.* (2009) 458, 53-60).

[0003] La fenilcetonuria (PKU) es causada por mutaciones en la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), la enzima clave en el metabolismo de la fenilalanina (Phe) a tirosina (Tyr), ambas son NAA. Los pacientes con PKU tienen una acumulación tóxica de Phe en la sangre y otros tejidos, lo que conduce a alteraciones neurológicas (Scriver C.R *Hum. Mutat.* (2007) 28, 831-843). Las opciones de tratamiento para la PKU incluyen limitar severamente la ingesta de proteínas, que tiene un bajo cumplimiento y los dos medicamentos aprobados por la FDA, Palynziq y Kuvan, ambos limitados a un subconjunto de pacientes; aún quedan importantes necesidades médicas no satisfechas (Strisciuglio *et. al. Metabolites* (2014) 4, 1007-1017; Gentile *et. al. Mol. Genet. and Metab.* (2010) 99, S64-S67). Debido a que los síntomas de la PKU son el resultado de la acumulación sistémica de Phe, la inhibición de SLC6A19 para limitar la absorción intestinal de Phe y su recaptación en los riñones puede ser un enfoque viable para tratar la PKU. De hecho, la pérdida de SLC6A19 en un modelo de ratón con PKU aumentó significativamente la excreción de Phe en la orina y redujo drásticamente la Phe plasmática y normalizó los niveles de neurotransmisores (Belanger *et al. JCI Insight* (2018) 3, e121762).

[0004] La prevalencia de la enfermedad renal crónica (CKD) está aumentando rápidamente y se estima que el 15 % de la población adulta de EE. UU. tiene CKD (CDC 2021). Se ha informado de una asociación entre el empalme con pérdida de función (c,1173+2T>G) (Sveinbjornsson G. *et al. Hum. Mol. Genet.* (2014) 23, 6935-6943) y las variantes sin sentido (D173N) en SLC6A19 con la protección contra la enfermedad renal crónica (Sinnott-Amstrong N. *et al. Nat. Genet.* (2021) 53, 185-194).

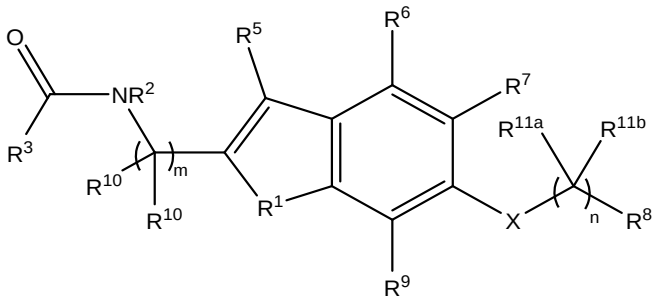
[0005] El síndrome metabólico y las enfermedades relacionadas, como la diabetes, son una epidemia mundial y se estima que un tercio de los adultos estadounidenses padecen síndrome metabólico (Saklayen M. *Curr Hypertens Rep* (2018) 20, 12). Los ratones con eliminación de SLC6A19 tienen una serie de resultados metabólicos mejorados, incluida la resistencia al aumento de peso con una dieta rica en grasas, una mejor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina y un mayor gasto de energía (Jiang *et al. Mol. Metab.* (2015) 4, 406-417). Estos resultados positivos probablemente se deban a una mayor secreción de FGF21 y GLP-1, dos hormonas que desempeñan funciones importantes en la regulación del metabolismo energético (Geng *et al. Nat Rev Endo.* (2020) 16, 654-667; Baggio *et al. Mol Metab* (2021) 46). Por lo tanto, la inhibición de SLC6A19 puede ser un enfoque eficaz para tratar enfermedades metabólicas.

[0006] En los seres humanos, la pérdida de función bialélica de SLC6A19 da lugar a una enfermedad rara denominada trastorno de Hartnup, que es predominantemente asintomática en pacientes con una nutrición adecuada (Seow et al. Nat. Genet. (2004) 36, 1003-1007. Azmanov et al. Hum. Mutat. (2008) 29, 1217-1221). Dado que el triptófano NAA es esencial para la síntesis de nicotinamida, los pacientes con Hartnup pueden desarrollar deficiencia de niacina y sus síntomas asociados, que incluyen dermatitis, fotosensibilidad y psicosis pero estos síntomas se controlan bien con suplementos de niacina (Hashmi *et al. StatPearls* (2021)). De manera similar, los ratones con pérdida completa de SLC6A19 son viables y fértiles (Jiang *et al. Mol. Metab.* (2015) 4, 406-417). Por lo tanto, se cree que la inhibición de SLC6A19 es un enfoque terapéutico viable.

[0007] Sigue existiendo la necesidad de terapias para tratar dichas enfermedades y trastornos.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

[0008] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (II):



(II),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, -C(O)alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, heteroarilo de 5-20 miembros, -alquiloC_{1-6}(heteroarilo de 5-20 miembros) o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a y en donde, cuando R^3 es heteroarilo de 6-10 miembros, el heteroarilo de 6-10 miembros no está sustituido;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -alquiloC_{1-6}(heteroarilo de 5-20 miembros) o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, tioalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, haloalquiloC_{1-6}o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}o cicloalquiloC_{3-10}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -O-C cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o -(R^x)-heteroarilo de 5-20 miembros), en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^x es -NH- u -O-;

R^{10} es, independientemente en cada aparición, H o D;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{11a} y R^{11b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

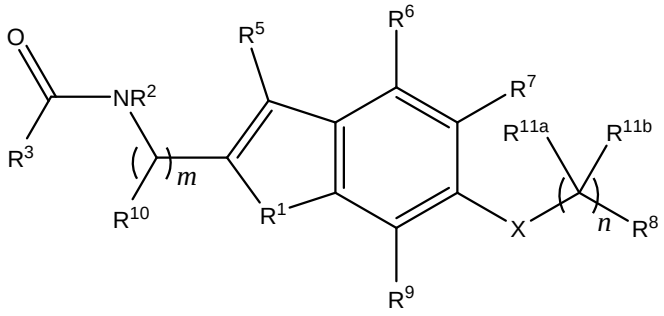
R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^a es independientemente D, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10} u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10} u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6}.

[0009] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I'):



(I'),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, $-N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo

de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R_4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{11a} y R^{11b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

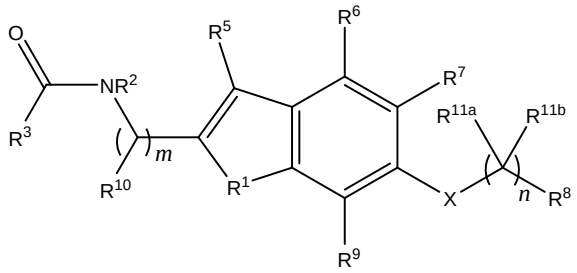
uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^a es independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6}.

[0010] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC$_{1-6}$)-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-10}$, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, o cicloalquiloC$_{3-10}$, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-10}$o haloalquiloC$_{1-6}$, en donde

el alquiloC$_{1-6}$ de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC$_{3-10}$, ariloC$_{6-20}$, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

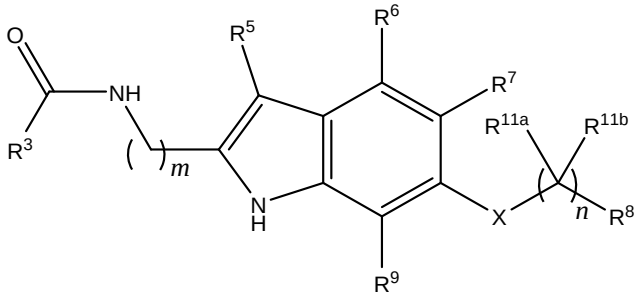
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC$_{1-6}$, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC$_{3-10}$;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC$_{1-6}$, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC$_{1-6}$ y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC$_{3-10}$; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, o cicloalquiloC$_{3-10}$. Cualquier modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos, también son modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

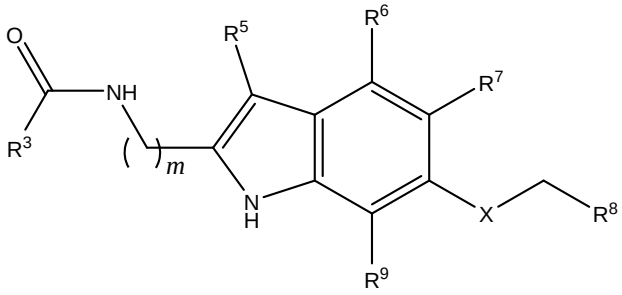
[0011] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-A):



(I-A),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen en otras partes de la presente. En otra variación, *m*, *n*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X de fórmula (I-A) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´) o (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de los mismos.

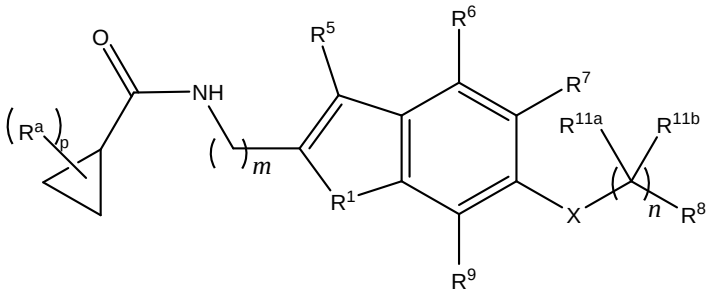
[0012] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-B):



(I-B),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X son como se definen en otra parte de la presente. En otra variación, *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X de fórmula (I-B) son como se definen para un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de los mismo.

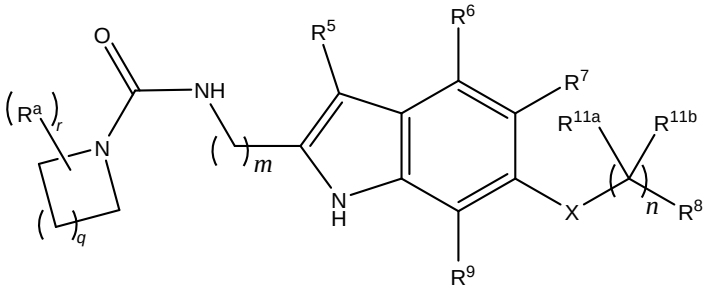
[0013] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-C):



(I-C),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, *p*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen en otras partes de la presente. En otra variación, *m*, *n*, *p*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X de fórmula (I-C) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´) o (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de los mismos.

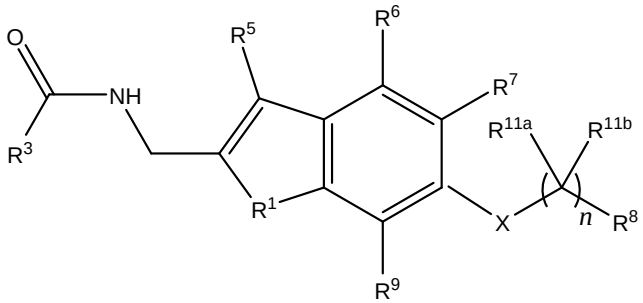
[0014] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-D):



(I-D),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, *q*, *r*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b}, y X son como se define en otra parte en la presente. En otra variación, *m*, *n*, *q*, *r*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b}, y X de fórmula (I-D) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´) o (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0015] En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I-E):

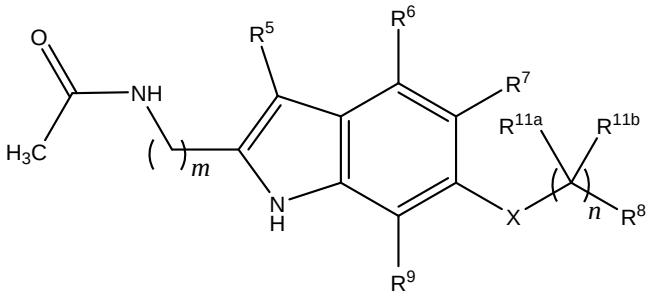


(I-E),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *n*, R^a, R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen en otra parte en la presente. En otra variación, *n*, R^a, R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b}, y X de fórmula (I-E) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´) o (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o

cualquier variación o modalidad de los mismos.

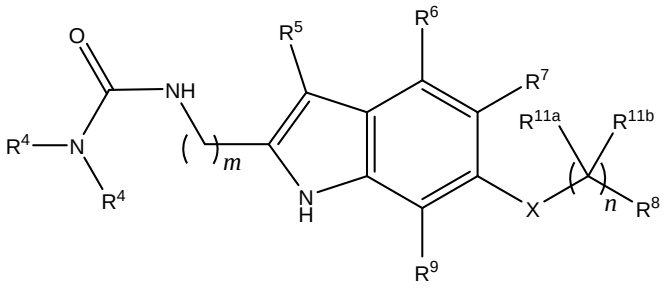
[0016] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-F):



(I-F),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen en otras partes de la presente. En otra variación, *m*, *n*, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X de fórmula (I-F) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´) o (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de los mismos.

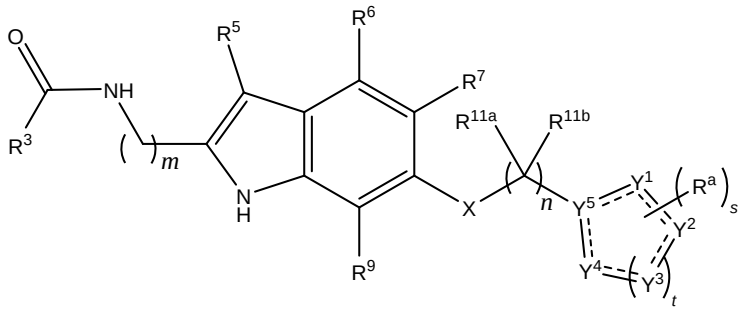
[0017] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-G):



(I-G),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, cada R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen en otras partes de la presente. En otra variación, *m*, *n*, cada R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X de fórmula (I-G) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´) o (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0018] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-H):



(I-H),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, *s*, *t*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11a}, R^{11b}, R^a, X, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 son como se definen en otras partes de la presente. En otra variación, *m*, *n*, *s*, *t*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11a}, R^{11b}, R^a, X, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 de fórmula (I-H) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´) o (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0019] Cualquier modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se aplica cuando sea aplicable a cualquier otra fórmula detallada en este documento, lo mismo que si todas y cada una de las modalidades se enumeraran específica e individualmente. Por lo tanto, se entiende y describe que cada modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, tales como las modalidades relacionadas con *m*, *n*, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11a}, R^{11b}, y X aplican a la fórmula (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, lo mismo como si todas y cada una de las modalidades se enumeraran específica e individualmente. También se entiende y describe que todas estas modalidades pueden usarse en cualquiera de las composiciones farmacéuticas, métodos, kits, usos u otros aspectos detallados en este documento.

[0020] En un aspecto, se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y (ii)

uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I') o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0021] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para modular SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0022] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para modular SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en el presente documento un método para modular SLC6A19 en

una célula, que comprende exponer la célula a una cantidad eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la modulación de SLC6A19 comprende la inhibición de SLC6A19. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0023] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para inhibir SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0024] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para inhibir SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente

aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en el presente documento un método para inhibir SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a una cantidad eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0025] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para modular SLC6A19 en una célula de un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la modulación de SLC6A19 comprende la inhibición de SLC6A19. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0026] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para modular SLC6A19 en una célula de un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de

cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en el presente documento un método para modular SLC6A19 en una célula de un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la modulación de SLC6A19 comprende la inhibición de SLC6A19. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0027] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal

farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0028] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra variación, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0029] En otra variación, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, se administra una

cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o formulación farmacéutica. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0030] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un kit, que comprende (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (IA), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (IB), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (IC), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (ID), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (IE), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (IF), (IG), (IH), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0031] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un kit, que comprende (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita. En otra variación, se proporciona en el presente documento un kit, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto

de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (IA), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (IB), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (IC), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (ID), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (IE), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (IF), (IG), (IH), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0032] En otra variación, se proporciona en el presente documento un kit, que comprende (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita. En algunas modalidades, el kit comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o formulación farmacéutica. Este aspecto en algunas modalidades puede emplear un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (I'), (I), (IA), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (IB), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (IC), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (ID), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (IE), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (IF), (IG), (IH), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0033] En algún aspecto, se proporciona en el presente documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (I), o cualquier modalidad o variación de estos, como un compuesto de fórmula (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un

estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En otra variación, se proporciona en el presente documento métodos para preparar un compuesto de fórmula (I'), o cualquier modalidad o variación de estos, como un compuesto de fórmula(II), (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0034] Todas las composiciones farmacéuticas, métodos, kits, usos u otros aspectos descritos en este documento con referencia a la fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, también se describen y abarcan en este documento para cualquiera de las otras fórmulas detalladas en este documento, como la fórmula (II), lo mismo que si todas y cada una de las modalidades se enumeraran de forma específica e individual.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0035] "Individuo" se refiere a mamíferos e incluye a humanos y mamíferos no humanos. Los ejemplos de individuos incluyen, entre otros, ratones, ratas, hámsteres, conejillos de indias, cerdos, conejos, gatos, perros, cabras, ovejas, vacas y humanos. En algunas modalidades, el individuo es un ser humano.

[0036] Tal como se utiliza en este documento, "acerca de" un parámetro o valor incluye y describe ese parámetro o valor en sí. Por ejemplo, "acerca de X" incluye y describe a X per se.

[0037] Tal como se utiliza en este documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" indica que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y son conocidos en la técnica. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin factor(es) de riesgo.

[0038] Como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: disminuir uno o más síntomas resultantes de la

enfermedad o afección; disminuir la extensión de la enfermedad o afección; retardar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (*por ejemplo*, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección); y aliviar la enfermedad, por ejemplo, provocando la regresión de los síntomas clínicos (*por ejemplo*, mejorando el estado de la enfermedad, mejorando el efecto de otro medicamento, retrasando la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y/o prolongando la supervivencia).

[0039] Tal como se utiliza en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa diferir, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de duración variable, dependiendo de los antecedentes de la enfermedad y/o el individuo que está siendo tratado. Como resulta evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, de hecho, abarcar la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad o afección.

[0040] Como se usa en la presente, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable de este que sea suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un individuo. Tal como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, por ejemplo, puede requerirse una dosis única o múltiples dosis para lograr el criterio de valoración del tratamiento deseado. Se puede considerar una cantidad eficaz en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y se puede considerar que un solo agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes diferentes, se puede lograr un resultado deseable o beneficioso.

[0041] Tal como se usa en la presente, "forma de dosificación unitaria" hace referencia a unidades físicamente discretas, adecuadas como dosis unitarias, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, o compuesto, que puede estar en un portador farmacéuticamente aceptable.

[0042] Como se usa en la presente, por “farmacéuticamente aceptable” se entiende un material que no es indeseable biológicamente o desde otro punto de vista, por ejemplo, el material puede incorporarse a una composición farmacéutica administrada a un individuo sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo.

[0043] El término “alquilo”, como se utiliza en este documento, se refiere a una cadena de

hidrocarburo univalente saturada, ramificada o no ramificada. Como se usa en este documento, alquilo tiene 1-20 carbonos (es decir, alquiloC_{1-20}), 1-16 carbonos (es decir, alquiloC_{1-16}), 1-12 carbonos (es decir, alquiloC_{1-12}), 1-10 carbonos (es decir, alquiloC_{1-10}), 1-8 carbonos (es decir, alquiloC_{1-8}), 1-6 carbonos (es decir, alquiloC_{1-6}), 1-4 carbonos (es decir, alquiloC_{1-4}) o 1-3 carbonos (es decir, alquiloC_{1-3}). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 2-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando se nombra un residuo alquilo con una cantidad específica de carbonos por nombre químico o fórmula molecular, se pueden abarcar todos los isómeros posicionales que tienen esa cantidad de átomos de carbono, por ejemplo, "butilo" incluye *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo y “propilo” incluye *n*-propilo e *iso*-propilo. Se pueden utilizar ciertos nombres alternativos de uso común y serán comprendidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, un grupo divalente, tal como un grupo “alquilo” divalente, puede denominarse “alquileno”.

[0044] El término “alquenilo”, como se utiliza en este documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo univalente ramificada o no ramificada que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. Como se usa en este documento, alquenilo tiene 2-20 carbonos (es decir, alqueniloC_{2-20}), 2-16 carbonos (es decir, alqueniloC_{2-16}), 2-12 carbonos (es decir, alqueniloC_{2-12}), 2-10 carbonos (es decir, alqueniloC_{2-10}), 2-8 carbonos (es decir, alqueniloC_{2-8}), 2-6 carbonos (es decir, alqueniloC_{2-6}), 2-4 carbonos (es decir, alqueniloC_{2-4}) o 2-3 carbonos (es decir, alqueniloC_{2-3}). Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo. Cuando un residuo de alquenilo que tiene una cantidad específica de carbonos se nombra por su nombre químico o fórmula molecular, se pueden abarcar todos los isómeros posicionales que tienen esa cantidad de átomos de carbono; por ejemplo, “propenilo” incluye prop-1-enilo y prop-2-enilo. Se pueden utilizar ciertos nombres alternativos de uso común, los cuales serán comprendidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un grupo divalente, tal como un grupo “alquenilo” divalente, puede denominarse “alquenileno”.

[0045] Como se usa en la presente, el término “alquinilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo univalente ramificada o no ramificada que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono. Como se usa en la presente, alquinilo tiene 2-20 carbonos (es decir, alquiniloC_{2-20}), 2-16 carbonos (es decir, alquiniloC_{2-16}), 2-12 carbonos (es decir, alquiniloC_{2-12}), 2-10 carbonos (es decir, alquiniloC_{2-10}), 2-8 carbonos (es decir, alquiniloC_{2-8}), 2-6 carbonos (es decir, alquiniloC_{2-6}), 2-

4 carbonos (es decir, alquiniloC$_{2-4}$) o 2-3 carbonos (es decir, alquiniloC$_{2-3}$). Los ejemplos de alquinilo incluyen, entre otros, etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo. Cuando se nombra un residuo de alquinilo con una cantidad específica de carbonos por nombre químico o fórmula molecular, es posible que se abarquen todos los isómeros posicionales que tienen esa cantidad de átomos de carbono; por ejemplo, “propinilo” incluye prop-1-inilo y prop-2-inilo. Pueden utilizarse algunos nombres alternativos de uso común, que serán comprendidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, un grupo divalente, como un grupo "alquinilo" divalente, puede denominarse "alquinileno".

[0046] Como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un resto -O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *ter*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

[0047] El término "tioalquilo", como se utiliza en este documento, se refiere a los grupos -S-alquilo.

[0048] El término “arilo”, como se utiliza en este documento, se refiere a un resto de anillo carbocíclico completamente insaturado. El término “arilo” abarca fracciones de anillos fusionados monocíclicos y policíclicos. Como se usa en este documento, arilo abarca fracciones de anillo que comprenden, por ejemplo, de 6 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, ariloC$_{6-20}$), de 6 a 16 átomos de carbono anulares (es decir, ariloC$_{6-16}$), de 6 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, ariloC$_{6-12}$) o de 6 a 10 átomos de carbono anulares (es decir, ariloC$_{6-10}$). Los ejemplos de fracciones arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo.

[0049] El término “cicloalquilo”, como se utiliza en este documento, se refiere a un resto de anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado. El término “cicloalquilo” abarca fracciones de anillos monocíclicos y policíclicos, en donde las fracciones policíclicas pueden estar fusionadas, ramificadas o espiro. El cicloalquilo incluye grupos cicloalquenilo, en donde el resto de anillo comprende al menos un doble enlace anular. Cicloalquilo incluye cualquier resto de anillo carbocíclico policíclico que comprende al menos un anillo no aromático, independientemente del punto de unión al resto de la molécula. Como se usa en este documento, cicloalquilo incluye anillos que comprenden, por ejemplo, de 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, un cicloalquiloC$_{3-20}$), de 3 a 16 átomos de carbono anulares (es decir, un cicloalquiloC$_{3-16}$), de 3 a 12 átomos de carbono anulares (es decir, un cicloalquiloC$_{3-12}$), de 3 a 10 átomos de carbono anulares (es decir, un cicloalquiloC$_{3-10}$), de 3 a 8 átomos de carbono anulares (es decir, un cicloalquiloC$_{3-8}$), de 3 a 6

átomos de carbono anulares (es decir, un cicloalquiloC_{3-6}) o de 3 a 5 átomos de carbono anulares (es decir, un cicloalquiloC_{3-5}). Las fracciones de anillos cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos policíclicos incluyen, por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[2,2,2]octanilo, adamantilo, norbonilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo y similares. Además, el cicloalquilo también incluye fracciones de anillo de cicloalquilo espiro, por ejemplo, espiro[2,5]octanilo, espiro[4,5]decanilo o espiro[5,5]undecanilo.

[0050] El término "halo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a los átomos que ocupan los grupos VIIA de la tabla periódica e incluye flúor (fluoro), cloro, bromo y yodo. Además, términos como "haloalquilo" pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquiloC1-C4" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, difluorometilo y similares.

[0051] El término "heteroarilo", como se utiliza en este documento, se refiere a un resto de anillo aromático (completamente insaturado) que comprende uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heteroarilo" incluye fracciones de anillos fusionados tanto monocíclicos como policíclicos. Como se usa en este documento, un heteroarilo comprende, por ejemplo, de 5 a 20 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-20 miembros), de 5 a 16 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-16 miembros), de 5 a 12 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-12 miembros), de 5 a 10 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-10 miembros), de 5 a 8 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-8 miembros) o de 5 a 6 átomos anulares (es decir, un heteroarilo de 5-6 miembros). Cualquier resto de anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende uno o más heteroátomos anulares se considera un heteroarilo, independientemente del punto de unión al resto de la molécula (es decir, el resto heteroarilo puede estar unida al resto de la molécula a través de cualquier carbono anular o cualquier heteroátomo anular del resto heteroarilo). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[l,2-a]piridilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo,

fenazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo. Los ejemplos de anillos heteroarilo fusionados incluyen, pero no se limitan a, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazo[1,5-a]piridinilo, en donde el heteroarilo puede estar unido a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

[0052] El término "heterociclilo", como se utiliza en este documento, se refiere a un resto cíclico saturado o parcialmente insaturado que abarca uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterociclilo" incluye fracciones de anillo tanto monocíclicas como policíclicas, en donde las fracciones de anillo policíclicas pueden estar fusionadas, puenteadas o espiro. Cualquier resto de anillo no aromático monocíclico o policíclico que comprende al menos un heteroátomo anular se considera un heterociclilo, independientemente del punto de unión al resto de la molécula (es decir, el resto heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier carbono anular o cualquier heteroátomo anular del resto heterociclilo). Además, el término heterociclilo pretende abarcar cualquier resto de anillo policíclico que comprenda al menos un heteroátomo anular, en donde el resto de anillo policíclico comprende al menos un anillo no aromático, independientemente del punto de unión al resto de la molécula. Como se usa en este documento, un heterociclilo comprende, por ejemplo, de 3 a 20 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-20 miembros), de 3 a 16 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-16 miembros), de 3 a 12 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-12 miembros), de 3 a 10 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-10 miembros), de 3 a 8 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-8 miembros), de 3 a 6 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-6 miembros), de 3 a 5 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 3-5 miembros), de 5 a 8 átomos anulares (es decir, un heterociclilo de 5-8 miembros) o de 5 a 6 átomos anulares. (es decir, un heterociclilo de 5-6 miembros). Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, azetidinilo, azepinilo, benzodioxolilo, benzo[b][l,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzopiranilo, benzodioxinilo, benzopiranonilo, benzofuranonilo, dioxolanilo, dihidropiranilo, hidropiranilo, tienil[l,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, furanonilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolizinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, oxiranilo, oxetanilo,

fenotiazinilo, fenoxazinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tritianilo, tetrahidroquinolinilo, tiofenilo (es decir, tienilo), tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los ejemplos de anillos de heterociclilo espiro incluyen, entre otros, sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como oxabiciclo[2,2,2]octanilo, 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3,4]octanilo y 6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptanilo. Los ejemplos de anillos heterociclilo fusionados incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo e isoindolinilo, en donde el heterociclilo puede estar unido a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

[0053] El término “oxo”, como se utiliza en este documento, se refiere a un resto =O.

[0054] Como se usan en la presente, los términos “opcional” y “opcionalmente” significan que el evento o la circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o la circunstancia y casos en los que no ocurre. En consecuencia, el término “opcionalmente sustituido” infiere que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 1 a 5, 1 a 3, 1 a 2, etc.) en el átomo, resto o grupo designado pueden ser reemplazados o no por un átomo, resto o grupo distinto de hidrógeno. A modo de ilustración y no de limitación, la frase “metilo opcionalmente sustituido con uno o más cloro” abarca las fracciones $-CH_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$ y $-CCl_3$.

[0055] Se entiende que los aspectos y las modalidades que se describen en la presente como «que comprenden» incluyen modalidades «que consisten en» y «que consisten esencialmente en».

[0056] Como se usa en la presente, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto determinado se refiere a sales que conservan la eficacia y propiedades biológicas del compuesto determinado y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o por otro motivo. Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos aquí descritos se obtienen como sal de adición ácida, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida de compuestos básicos. Véase, por ejemplo, *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*, International Union of Pure and

Applied Chemistry, John Wiley & Sons (2008), que se incorpora en la presente como referencia. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Se pueden preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético y similares. Asimismo, se pueden preparar sales de adición básica farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, aluminio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, solo a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(*iso*-propil)amina, tri(*n*-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

[0057] Se pueden preparar formas marcadas isotópicamente de los compuestos representados en este documento. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I e ^{125}I, respectivamente. En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de fórmula (I') o (I) en donde uno o más hidrógenos se reemplazan por deuterio o tritio.

[0058] Algunos de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. A modo de ilustración, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre y sin importar la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la técnica entenderá que los compuestos de esta divulgación comprenden

tautómeros tanto de amida como de ácido imídico. Así, por ejemplo, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

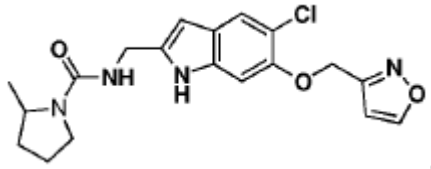
[0059] También se proporcionan en la presente profármacos de los compuestos representados en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los profármacos son compuestos que pueden administrarse a un individuo y liberar, *in vivo*, un compuesto representado en la presente como el compuesto farmacológico original. Se entiende que los profármacos pueden prepararse modificando un grupo funcional en un compuesto farmacológico original de tal manera que la modificación se escinda *in vitro* o *in vivo* para liberar el compuesto farmacológico original. Véase, *por ejemplo*, Rautio, J., Kumpulainen, H., Heimbach, T. et al. Prodrugs: design and clinical applications. *Nat Rev Drug Discov* 7, 255–270 (2008), que se incorpora en la presente como referencia.

[0060] Los compuestos de la presente divulgación, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden incluir un centro asimétrico y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- (o como (D)- o (L)- para aminoácidos). La presente divulgación pretende incluir todos esos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras y mezclas de las mismas en cualquier proporción. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que la presente divulgación incluya tanto isómeros geométricos E como Z. Del mismo modo, cis- y trans- se utilizan en su sentido convencional para describir relaciones espaciales relativas.

[0061] Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente divulgación contempla varios estereoisómeros, o mezclas de los

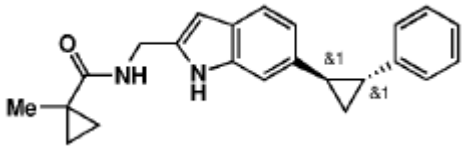
mismos, e incluye “enantiómeros”, que se refiere a dos estereoisómeros cuyas estructuras son imágenes especulares no superponibles entre sí. Los “diastereómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0062] Cuando existen formas enantioméricas y/o diastereoméricas de una estructura dada, los enlaces planos indican que pueden estar presentes todas las formas estereoisoméricas de la estructura representada, por ejemplo,



.

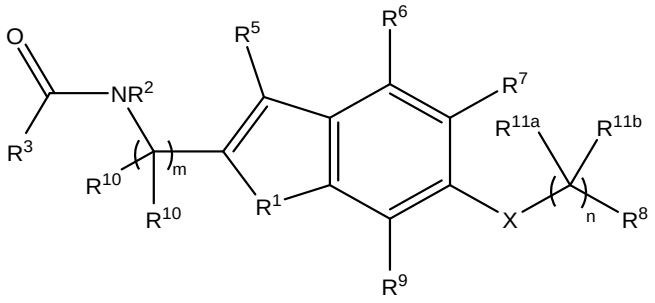
[0063] Cuando existen formas enantioméricas y/o diastereoméricas de una estructura dada con dos estereocentros, los enlaces en cuña y/o discontinuos y la presencia de dos símbolos “&1” indican que la composición está formada por un par de enantiómeros con estereoquímica relativa conocida, por ejemplo,



.

COMPUESTOS

[0064] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (II):



(II),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, -C(O)alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, heteroarilo de 5-20 miembros, -alquiloC_{1-6}(heteroarilo de 5-20 miembros) o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a y en donde, cuando R^3 es heteroarilo de 6-10 miembros, el heteroarilo de 6-10 miembros no está sustituido;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -alquiloC_{1-6}(heteroarilo de 5-20 miembros) o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, tioalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, haloalquiloC_{1-6}o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}o cicloalquiloC_{3-10}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -O-C cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros o -(R^x)-heteroarilo de 5-20 miembros), en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^x es -NH- u -O-;

R^{10} es, independientemente en cada aparición, H o D;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{11a} y R^{11b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

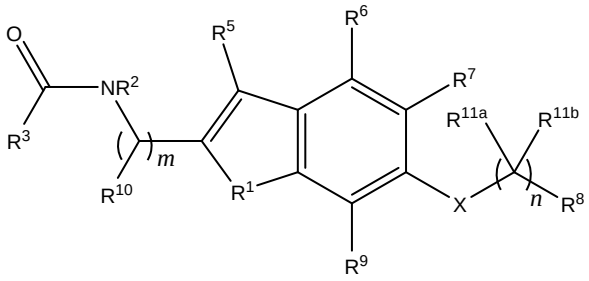
uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^a es independientemente D, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, -C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10} u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10} u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6}.

[0065] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I'):



(I'),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{11a} y R^{11b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

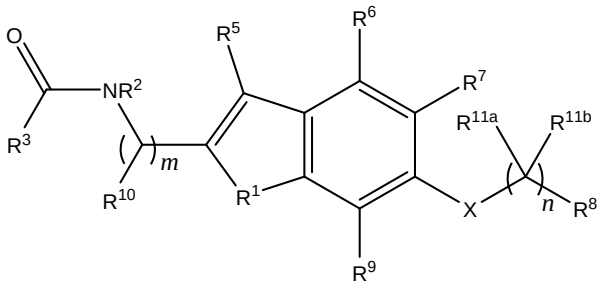
uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^a es independientemente en cada aparición D, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10} u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es, independientemente en cada aparición, D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6}.

[0066] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -$C(O)N(R_4)_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}.

[0067] Cualquier modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos, también son modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos. Cualquier modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos, también son modalidades de un compuesto de fórmula (II), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H) o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0068] Cualquier modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se aplica cuando sea aplicable a cualquier otra fórmula detallada en este documento, lo mismo que si todas y cada una de las modalidades se enumeraran específica e individualmente. Por lo tanto, se entiende y describe que cada modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, tales como las modalidades

relacionadas con *m*, *n*, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11a}, R^{11b} y X se aplican a la fórmula (II), lo mismo como si todas y cada una de las modalidades se enumeraran de forma específica e individual. También se entiende y describe que todas estas modalidades pueden usarse en cualquiera de las composiciones farmacéuticas, métodos, kits, usos u otros aspectos detallados en este documento. Y, cada modalidad proporcionada en este documento de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, tales como las modalidades relacionadas con *m*, *n*, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11a}, R^{11b} y X aplican también a la fórmula (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0069] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto puede comprender una o más de las siguientes características estructurales:

(a) *m* es 1; y R^1 es -NH- o -N(alquiloC_{1-6});

(b) X es -O-; *n* es un número entero de 0 a 2; y R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -O-C cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

(c) X es -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-; *n* es 1; y R^8 es ariloC_{6-20}, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

(d) X es -C(R^{12a})(R^{12b})-; *n* es 0 o 1; R^8 es ariloC_{6-20}, heteroarilo de 5-20 miembros o -(R^x)-heteroarilo de 5-20 miembros), en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; y R^x es -NH- u -O-;

(e) X es -S-; *n* es 1; y R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros;

(f) R^3 es alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, -C(O)alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, heteroarilo de 5-20 miembros, -alquiloC_{1-6}(heteroarilo de 5-20 miembros) o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a y en donde, cuando R^3 es heteroarilo de 6-10 miembros, el heteroarilo de 6-10 miembros no está sustituido;

(g) R^3 es alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

(h) R^3 es cicloalquiloC_{3-10} o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o

(i) R^3 es cicloalquiloC_{3-10}opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto comprende (a). En algunas modalidades, el compuesto comprende (a), (b) y (f). En algunas modalidades, el compuesto comprende (a), (c) y (g). En algunas modalidades, el compuesto comprende (a), (d) y (h). En algunas modalidades, el compuesto comprende (a), (e) e (i).

[0070] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0071] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{11a} y R^{11b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^a es independientemente en cada aparición -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6}. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

m es un número entero de 1 a 2;

n es un número entero de 0 a 2;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-3}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-6};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-3}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0072] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I') o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,

m es un número entero de 1 a 2;

n es un número entero de 0 a 2;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-3}, o uno de R^{11a} y R^{11b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-3}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-6};

cada R^aes independientemente en cada aparición -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6}.

[0073] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 1 a 4; *n* es un número entero de 0 a 4; X es -N(H)-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10}es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es un número entero de 0 a 2; X es -N(H)-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3},

en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10}es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-3}, o tomados junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-3}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0074] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es 1; *n* es un número entero de 0 a 4; X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, o cicloalquiloC_{3-10}, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10

miembros o cicloalquiloC_{3-10}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6} o alcoxiC_{1-6}. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es 1; X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-3}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-3}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}; cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, -O-haloalquiloC_{1-3}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-3}), -N(alquiloC_{1-3})$_2$, heterociclilo de 4-6 miembros, o cicloalquiloC_{3-6}, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC_{3-6}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}o alcoxiC_{1-3}.

[0075] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es 1; *n* es un número entero de 0 a 4; X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-; R^1 es -NH-; R^2 es H, R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-

10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquilo $_{3-10}$. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es 1; X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-3}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, como un compuesto de fórmula (I') o (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad del mismo.

[0076] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es 1; *n* es un número entero de 0 a 4; X es -O-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno

independientemente H, halo, alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-10}$ o haloalquiloC$_{1-6}$, en donde el alquiloC$_{1-6}$ de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC$_{3-10}$, ariloC$_{6-20}$, heterociclilo de 3-10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC$_{1-6}$, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC$_{1-6}$, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC$_{3-10}$; cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, -O-haloalquiloC$_{1-6}$, -NH$_2$, -NH(alquiloC$_{1-6}$), -N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, o cicloalquiloC$_{3-10}$, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquiloC$_{3-10}$ de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC$_{1-6}$, o alcoxiC$_{1-6}$. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es 1; X es -O-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, o cicloalquiloC$_{3-10}$, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC$_{1-3}$, cicloalquiloC$_{3-6}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde el alquiloC$_{1-3}$ de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC$_{3-6}$, ariloC$_{6-12}$, heterociclilo de 3-6 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC$_{1-3}$, o uno de R^{12a} y R^{12b} is H, o C$_{1-6}$alquilo, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC$_{3-6}$; cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC$_{1-3}$, alcoxiC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, -O-haloalquiloC$_{1-3}$, -NH$_2$, -NH(alquiloC$_{1-3}$), -N(alquiloC$_{1-3}$)$_2$, heterociclilo de 4-6 miembros, o cicloalquiloC$_{3-6}$, en donde el alquiloC$_{1-3}$, alcoxiC$_{1-3}$, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC$_{3-6}$ de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC$_{1-3}$ o alcoxiC$_{1-3}$.

[0077] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero

del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,, *m* es 1; *n* es un número entero de 0 a 4; X es -O-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es 1; X es -O-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-3}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal

farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0078] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,, *m* es 1; *n* es un número entero de 0 a 4; X es -S-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)$N(R^4)_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es 1; X es -S-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)$N(R^4)_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-3}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3},

haloalquiloC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0079] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores,, *m* es 1; *n* es un número entero de 0 a 4; X es -C(R^{12a})(R^{12b})-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es 1; X es -C(R^{12a})(R^{12b})-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y

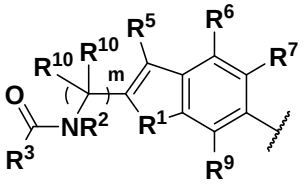
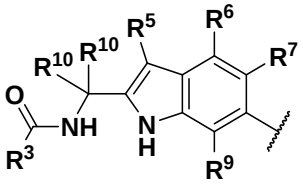
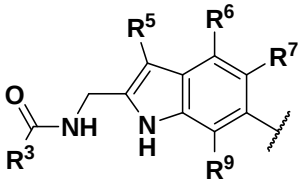
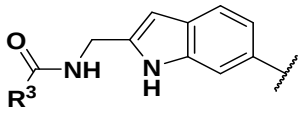
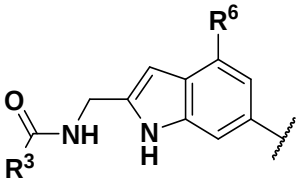
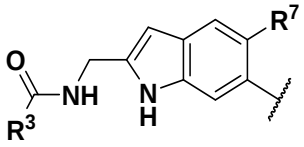
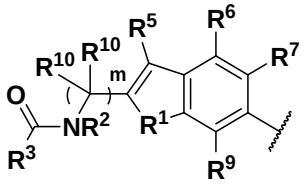
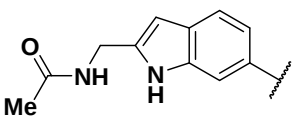
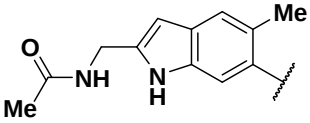
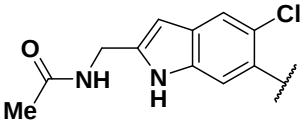
R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-3}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un C_{3-6}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas variaciones, esta modalidad también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en la presente, tal como un compuesto de fórmula (II), (I'), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de estos.

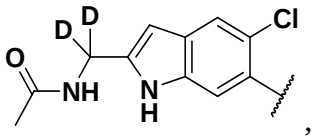
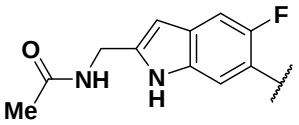
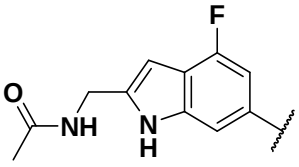
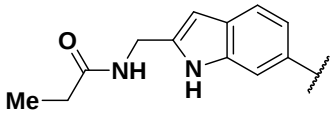
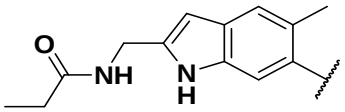
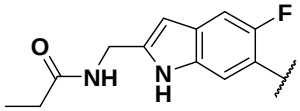
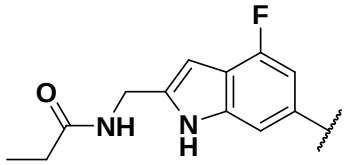
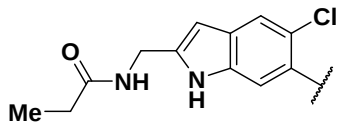
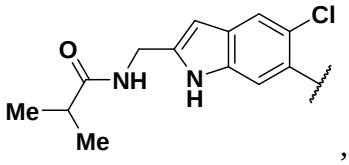
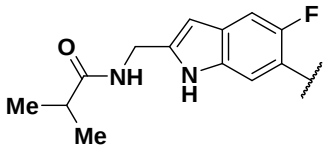
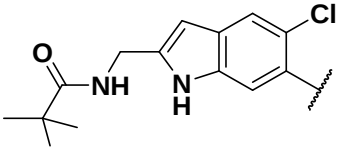
[0080] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es 1; *n* es un número entero de 0 a 4; X es -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N$(R^4)_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es 1; X es -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7

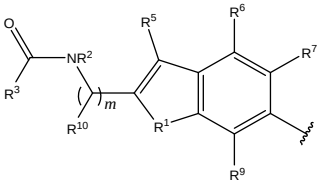
son cada uno independientemente H, halo, alquiloC$_{1-3}$, cicloalquiloC$_{3-6}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde el alquiloC$_{1-3}$ de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC$_{3-6}$, ariloC$_{6-12}$, heterociclilo de 3-6 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC$_{1-3}$, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC$_{1-6}$, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC$_{3-6}$; y cada R^a is, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, o cicloalquiloC$_{3-6}$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

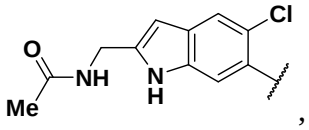
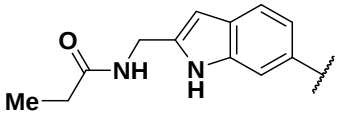
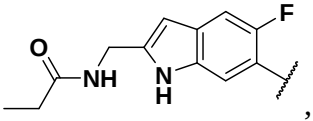
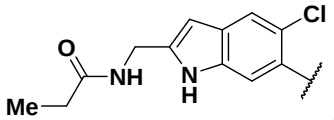
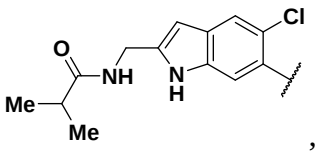
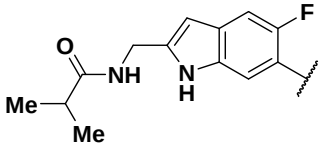
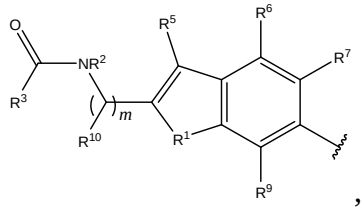
[0081] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 1 a 4; *n* es un número entero de 0 a 4; X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC$_{1-6}$)-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es cicloalquiloC$_{3-10}$opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-10}$ o haloalquiloC$_{1-6}$, en donde el alquiloC$_{1-6}$ de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC$_{3-10}$, ariloC$_{6-20}$, heterociclilo de 3-10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC$_{1-6}$, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC$_{3-10}$; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC$_{1-6}$, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC$_{1-6}$, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC$_{3-10}$; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, o cicloalquiloC$_{3-10}$. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es un número entero de 0 a 2; X es -O-; R^1 es -NH-; R^2 es H; R^3 es cicloalquiloC$_{3-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC$_{1-3}$, cicloalquiloC$_{3-6}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde el alquiloC$_{1-3}$ de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno

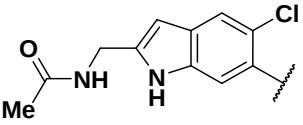
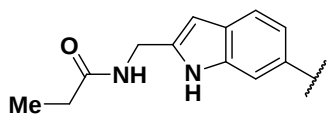
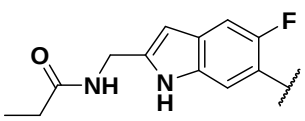
o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{10} es H; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-3}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-3}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}; y cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

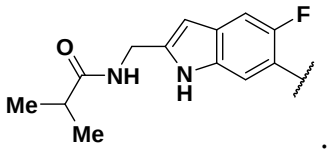
[0082] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por,  es  ,  ,  ,  o  , en donde R^3 es alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^3 es alquiloC_{1-6}; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo o alquiloC_{1-6}; y R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,

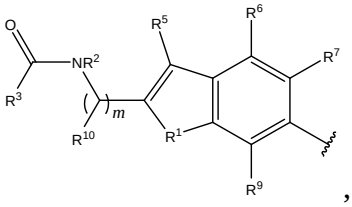











, y .

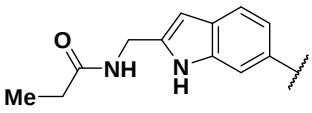
[0083] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en







, y . En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en

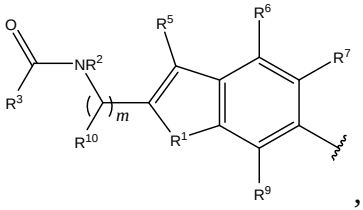



, y

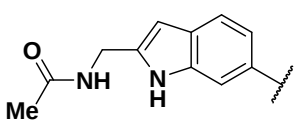


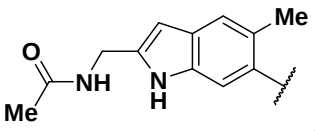
. En algunas modalidades, el resto representado por 

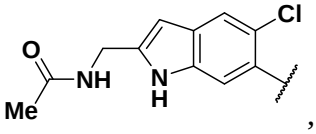
, es 

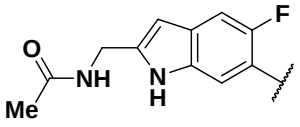
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

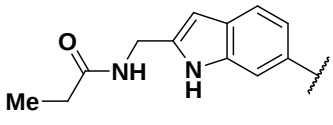
[0084] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por 

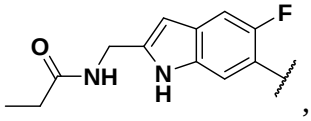
, se selecciona del grupo que consiste en 

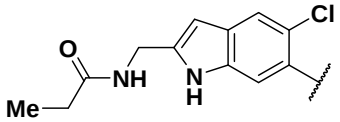
, 

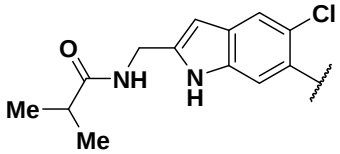
, 

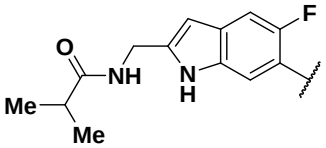
, 

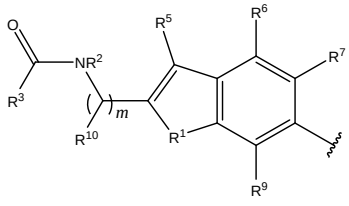
, 

, 

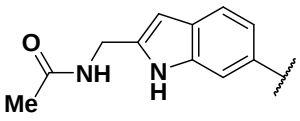
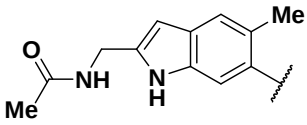
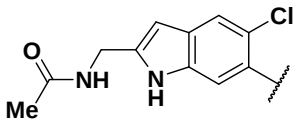
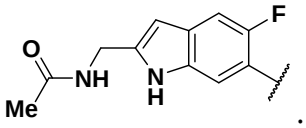
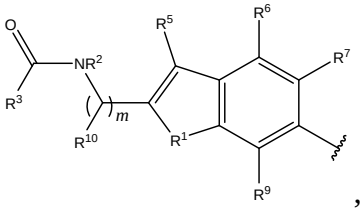
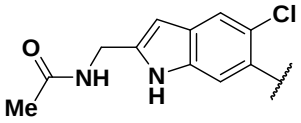
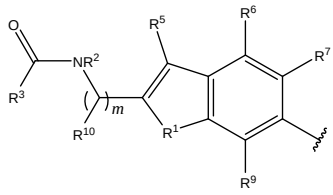
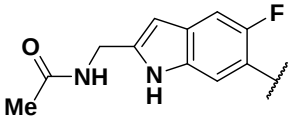
, 

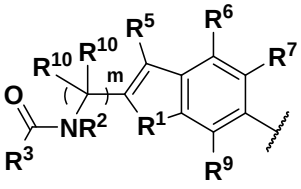
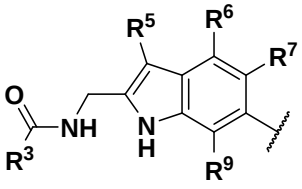
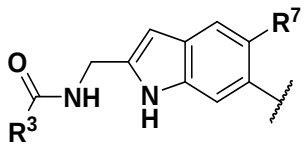
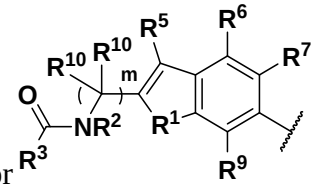
, 

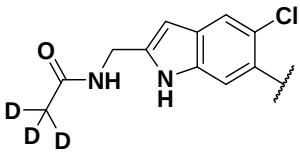
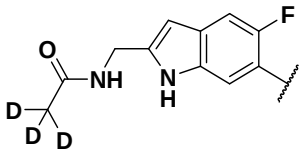
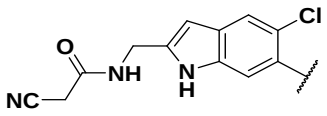
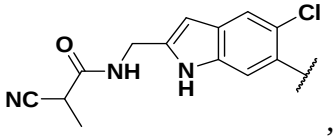
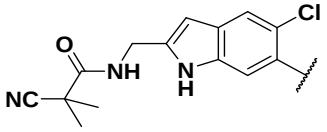
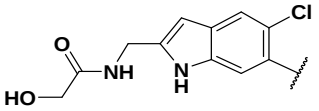
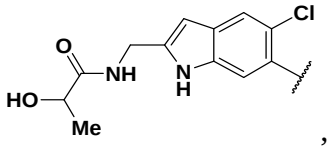
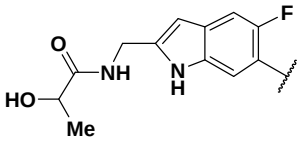
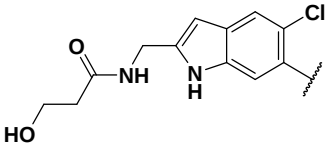
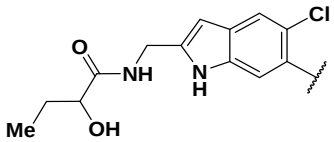
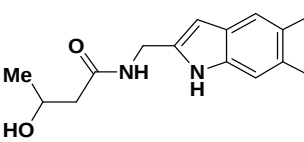
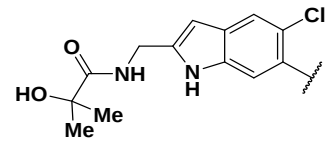
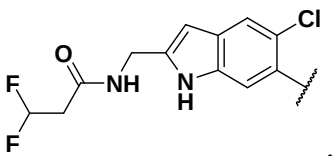
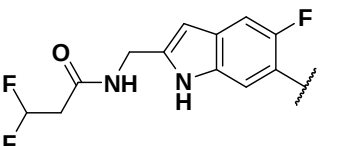
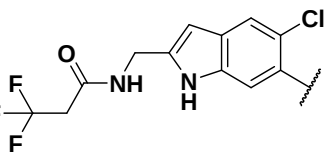
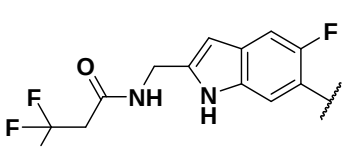
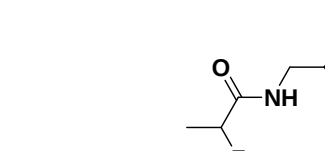
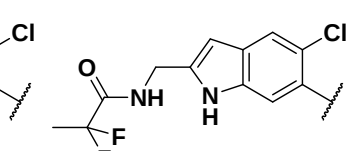
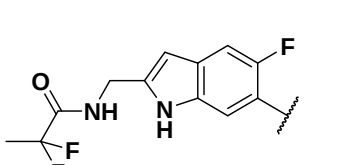
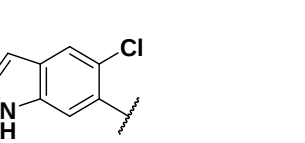
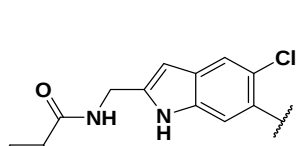
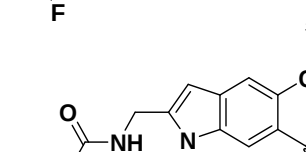
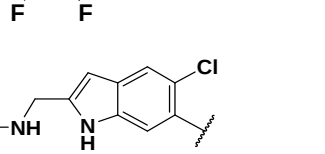
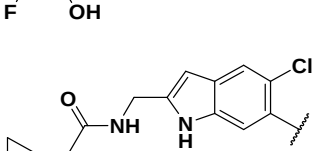
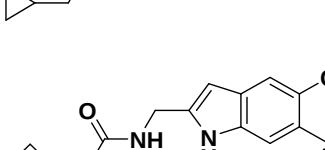
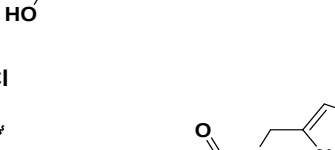
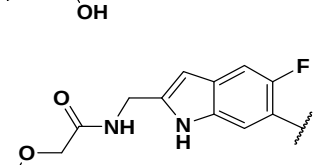
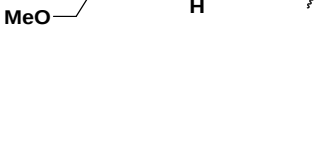
, y 

. En algunas modalidades, el resto representado por 

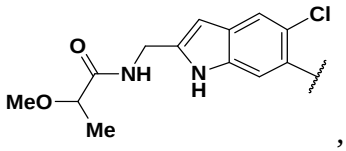
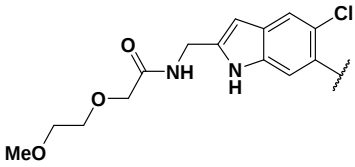
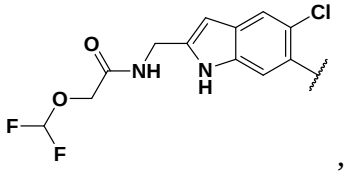
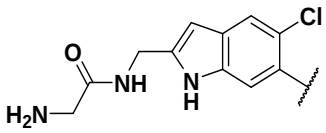
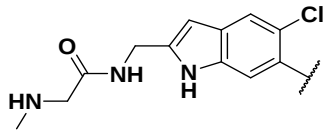
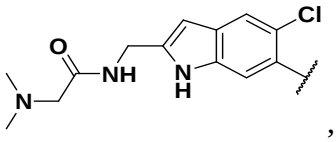
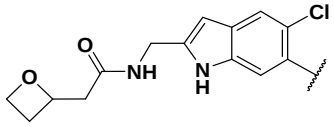
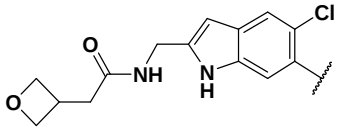
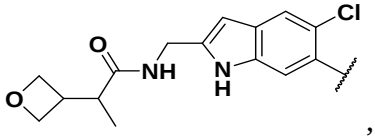
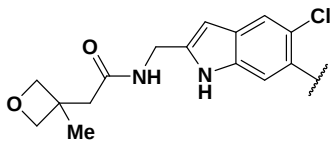
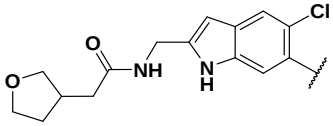
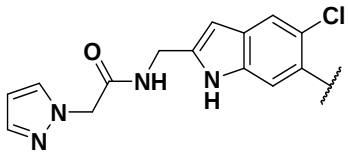
, se selecciona dentro del grupo

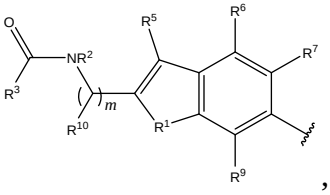
que consiste en    , y  . En algunas modalidades, el resto representado por  , es  . En algunas modalidades, el resto representado por  , es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

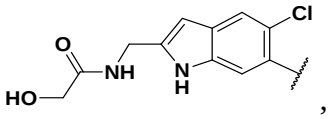
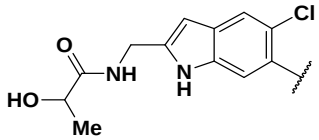
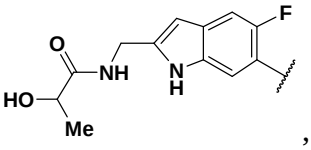
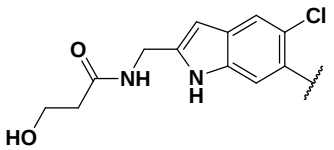
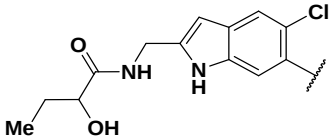
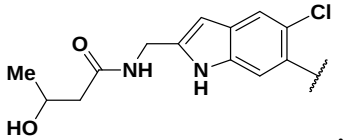
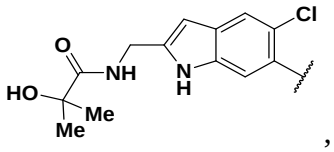
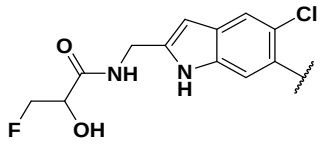
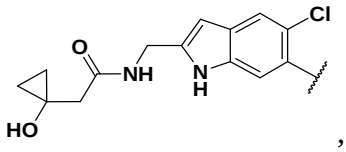
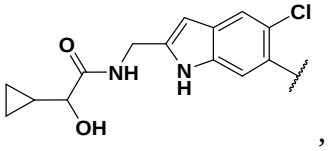
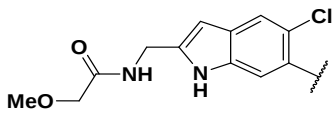
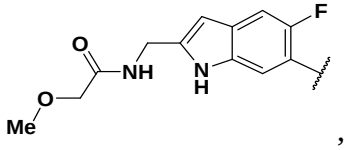
[0085] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , o  , en donde R^3 es alquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es alquiloC_{1-6}sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno H o halo; y R^6 y R^9 son cada uno H. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona del

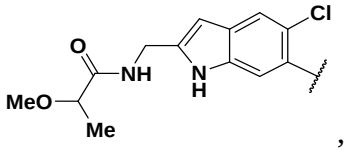
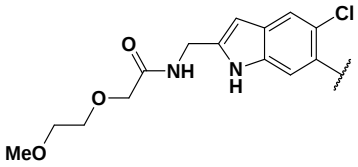
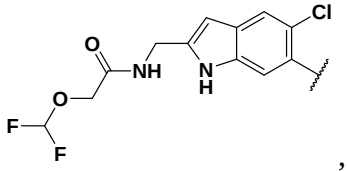
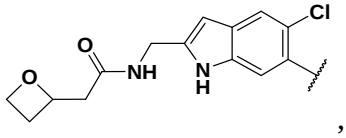
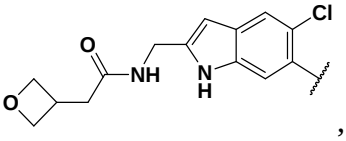
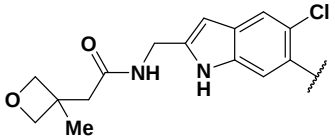
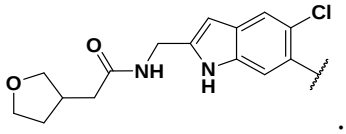
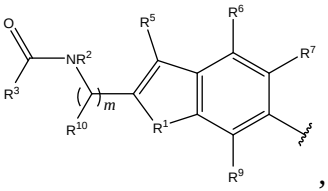
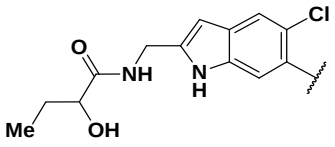
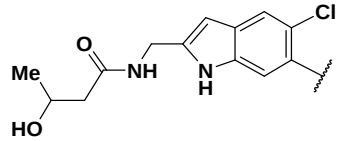
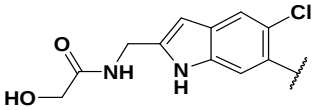
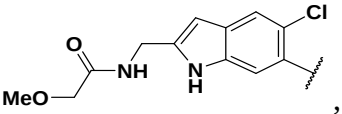
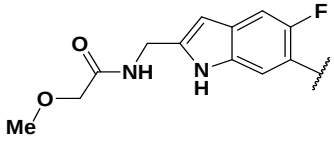
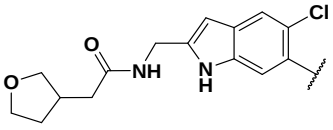
grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

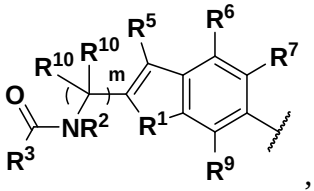
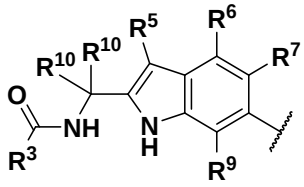
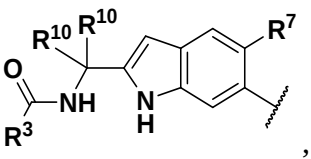
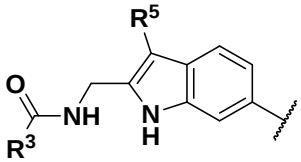
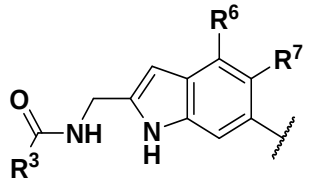
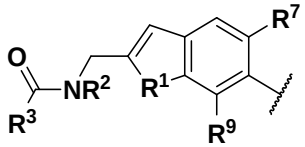
5

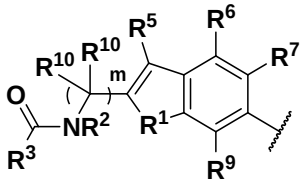
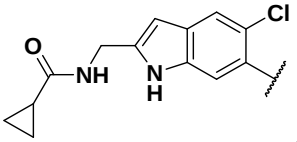
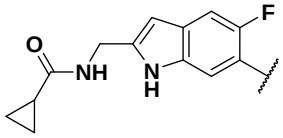
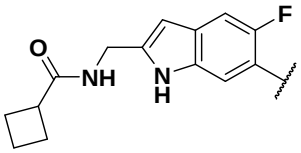
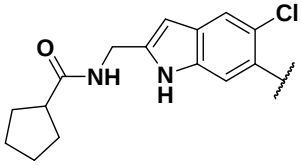
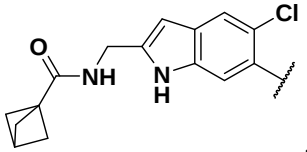
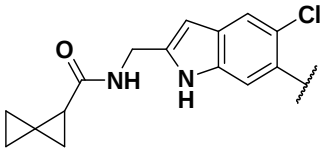
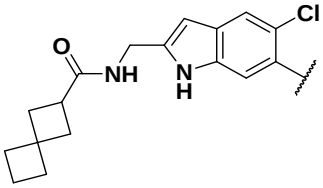
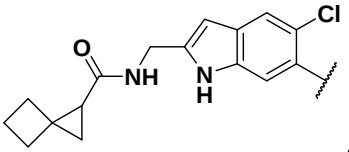
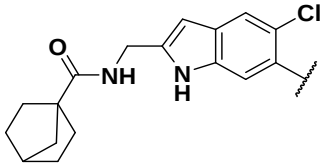
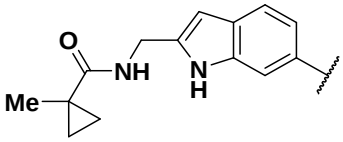
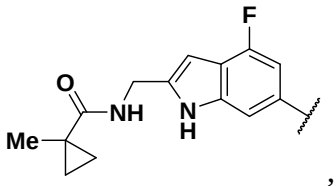
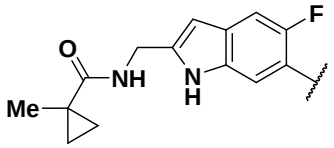
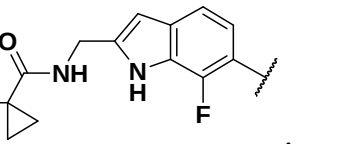
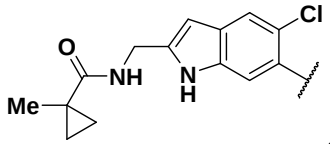
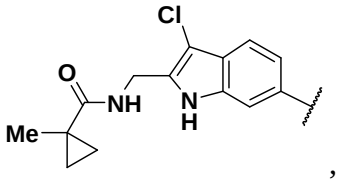
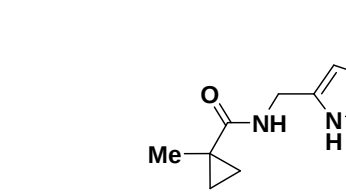
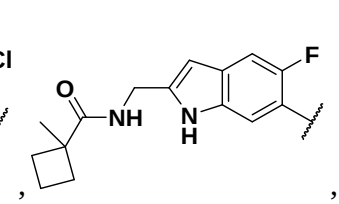
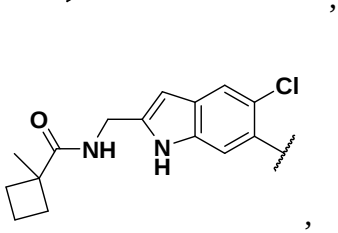
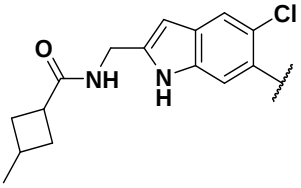
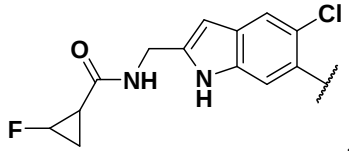













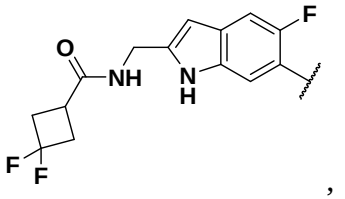
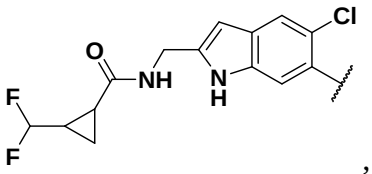
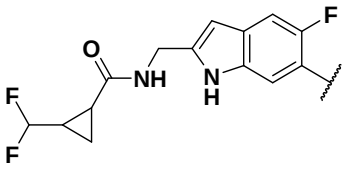
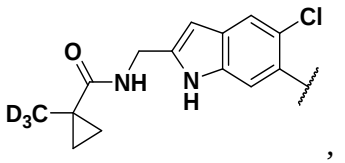
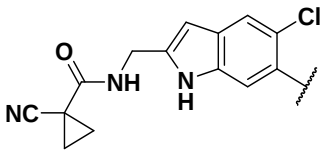
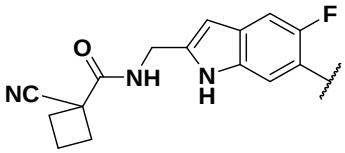
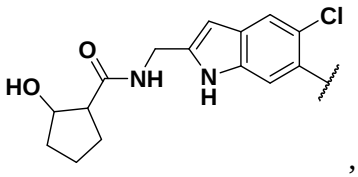
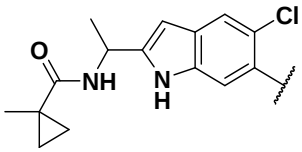
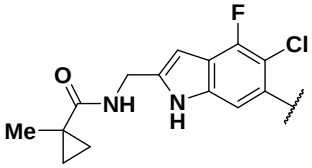
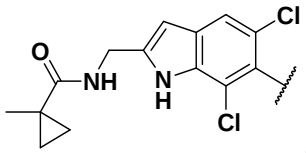
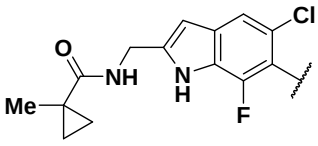
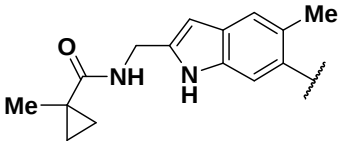
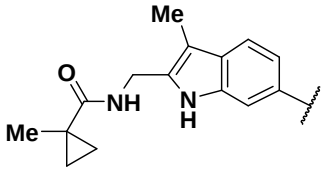
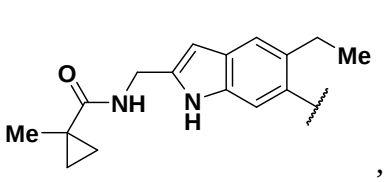
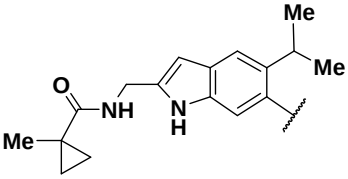
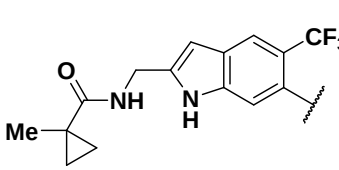
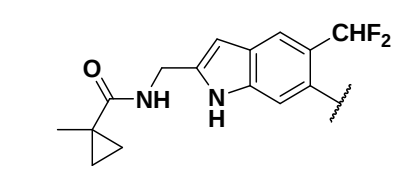
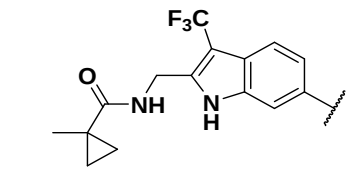
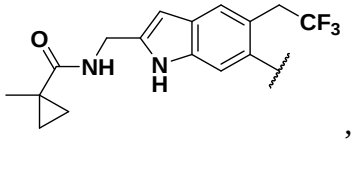
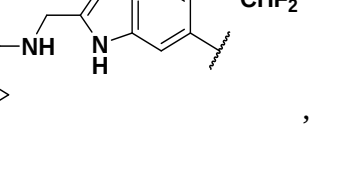
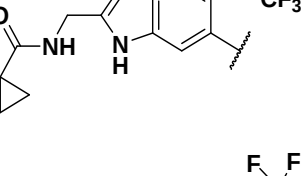
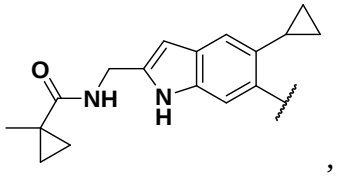
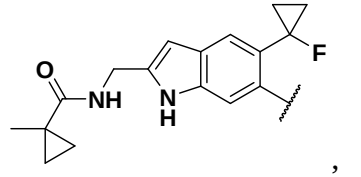
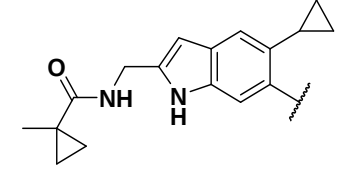
[0086] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en







 . En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0087] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  ,  ,  ,  , o  , en donde R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquiloC_{3-6} sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H,

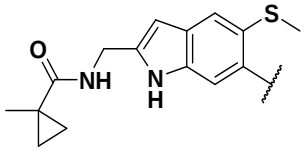
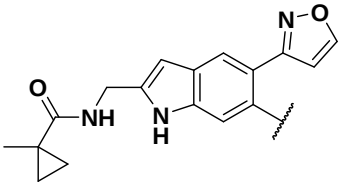
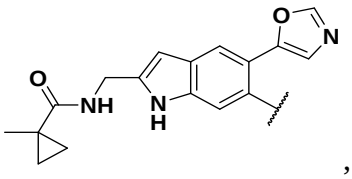
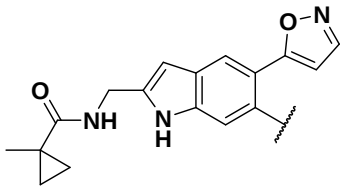
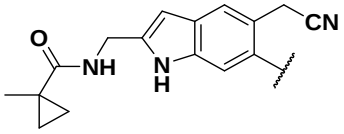
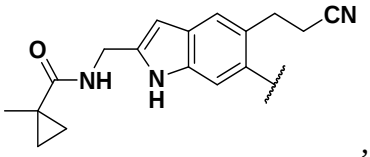
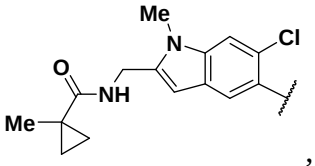
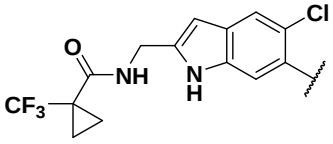
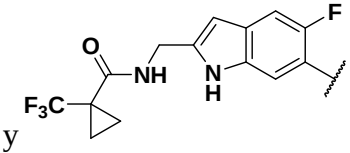
halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, tioalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, haloalquiloC_{1-6}o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}o cicloalquiloC_{3-10}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo o CN; y R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo. En algunas modalidades, el resto representado por  se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , ,  ,  ,  ,  , , , ,  ,  ,  .


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

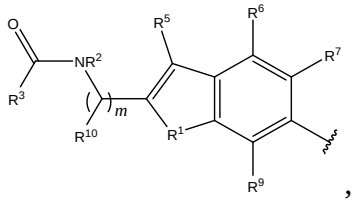
,

,

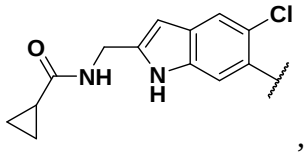
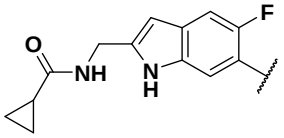
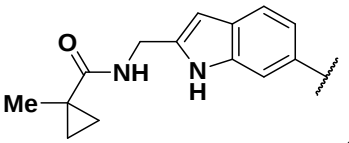
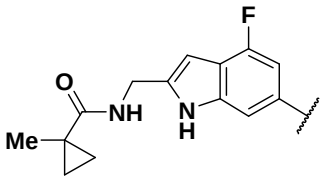
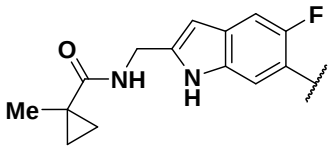
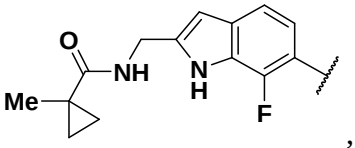
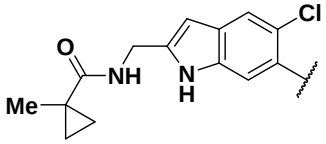
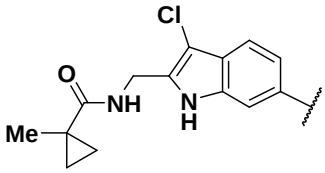
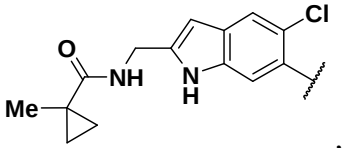
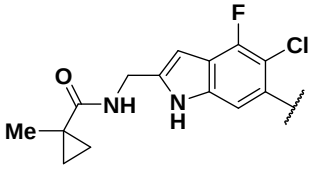
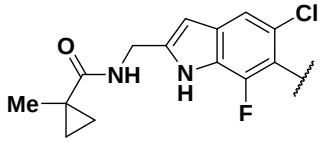
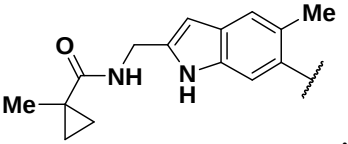
,

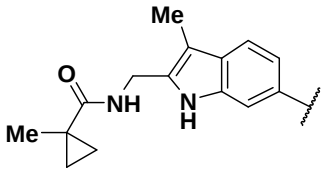
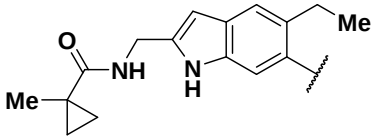
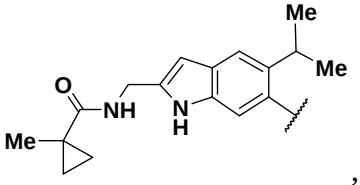
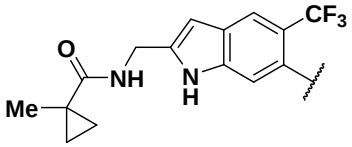
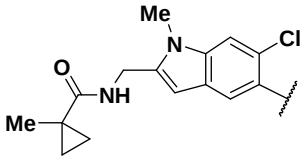
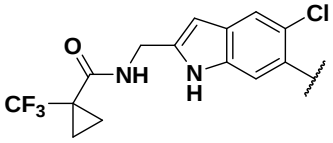
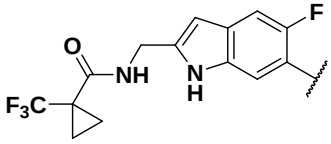
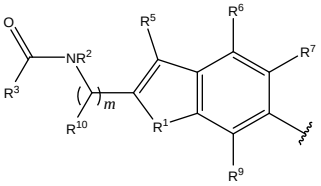
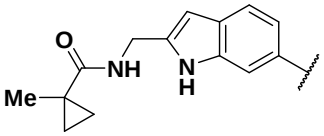
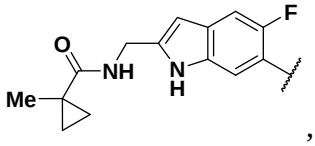
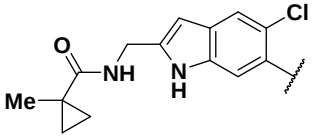
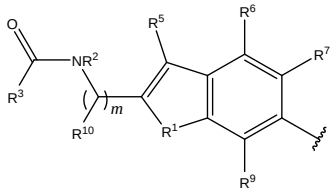
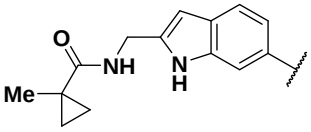
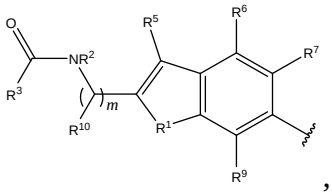
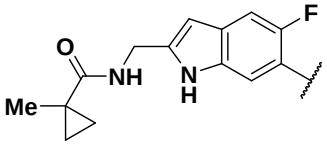
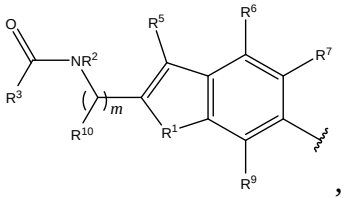
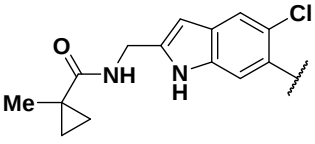










[0088] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto



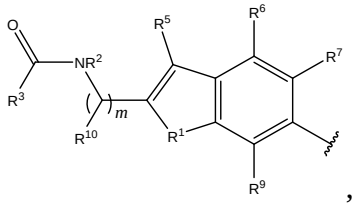
representado por , se selecciona del grupo que consiste en

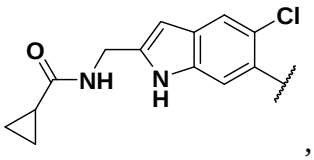
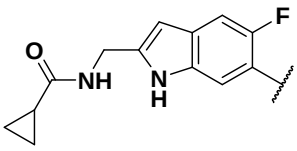
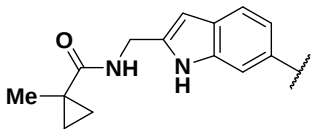
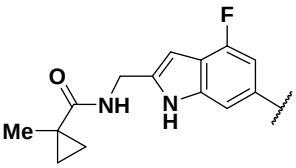
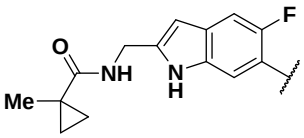
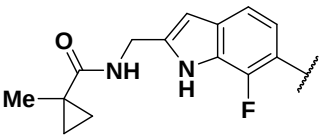
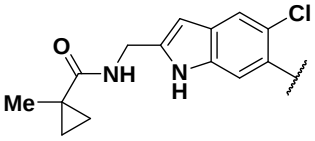
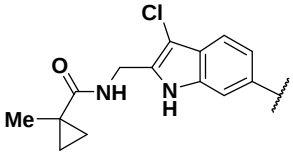
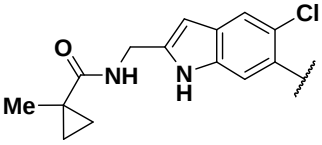
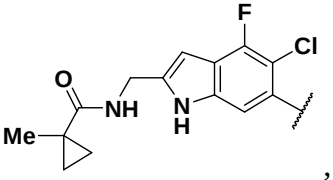
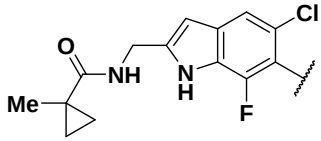
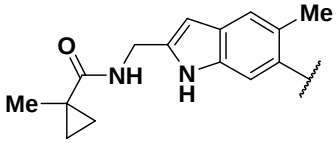
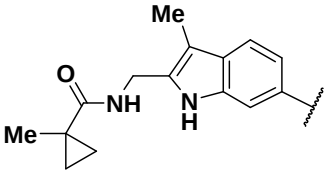
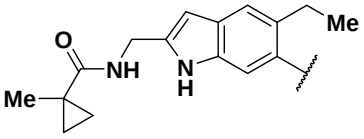
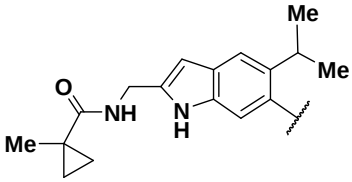
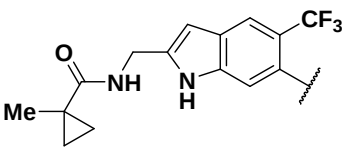
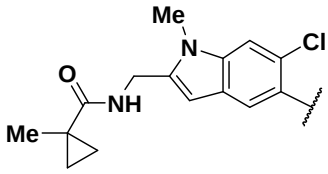
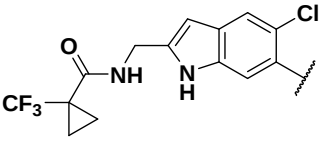






 . En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas modalidades, el resto representado por  , es  . En algunas modalidades, el resto representado por  , es  . En algunas modalidades, el resto representado por  , es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula

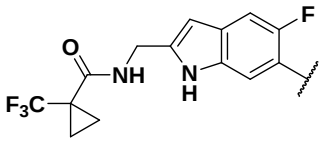
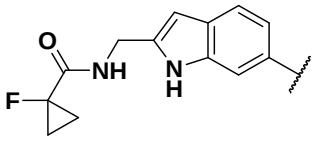
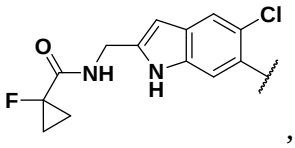
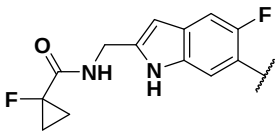
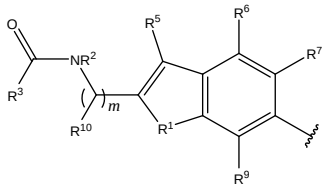
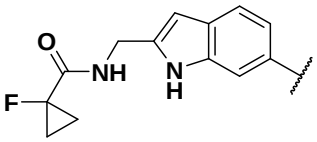
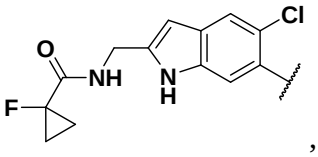
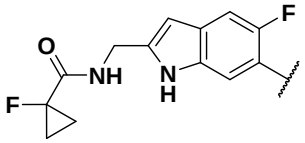
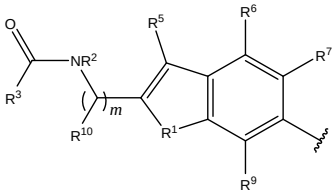
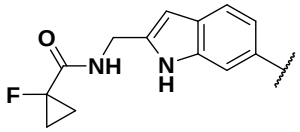
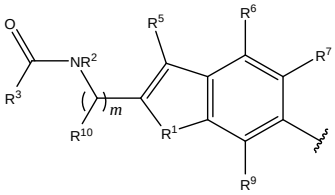
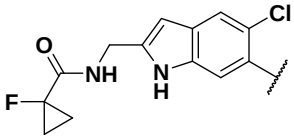
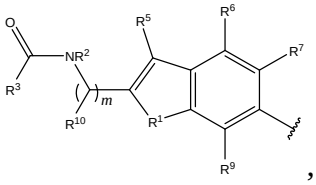
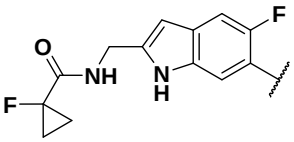
(I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0089] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto

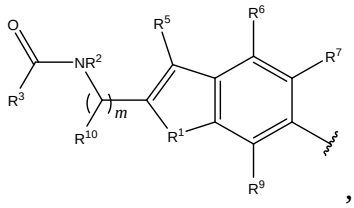


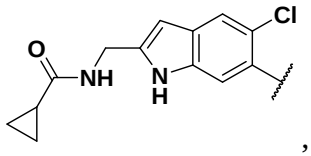
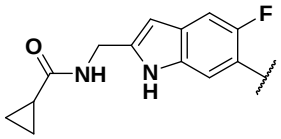
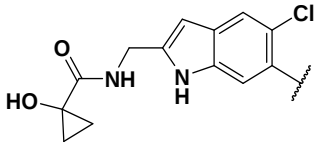
representado por , se selecciona del grupo que consiste en

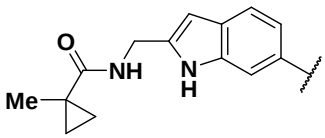
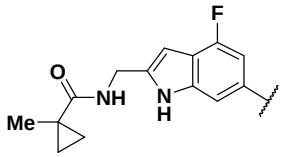
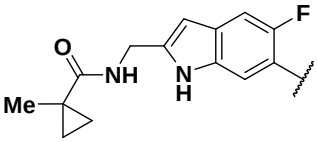

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

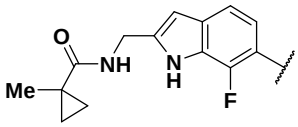
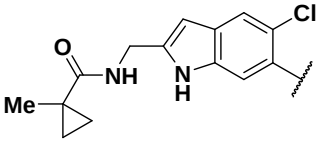
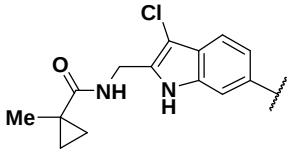





. En algunas modalidades, el resto representado por , se selecciona dentro del grupo que consiste en



y . En algunas modalidades, el resto representado por

, es

. En algunas modalidades, el resto representado por

, es

. En algunas modalidades, el resto representado por

, es

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

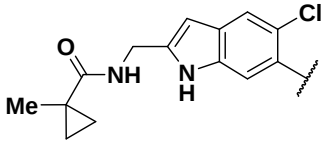
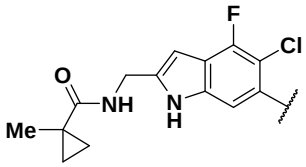
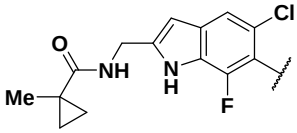
[0090] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto

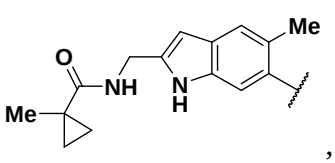
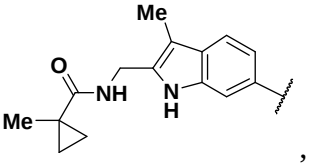
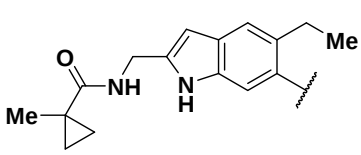
representado por  , se selecciona del grupo que consiste en

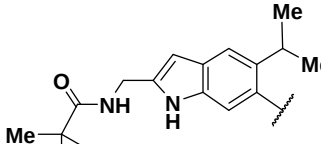
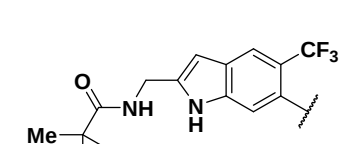
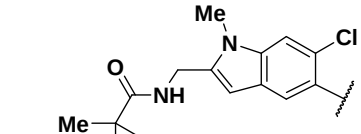
 ,  ,  ,

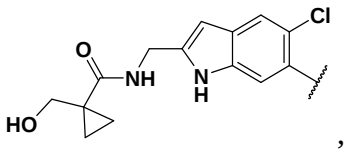
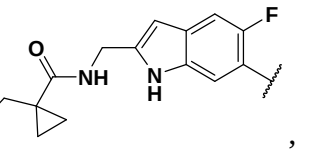
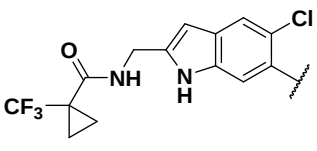
 ,  ,  ,

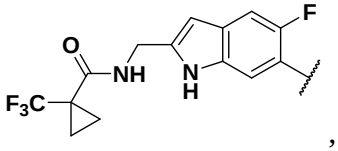
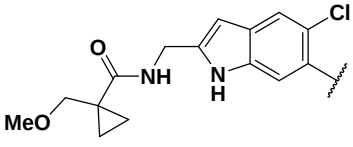
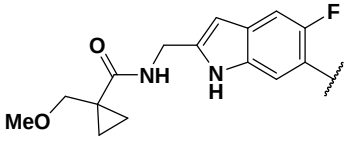
 ,  ,  ,

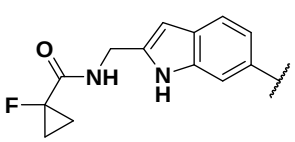
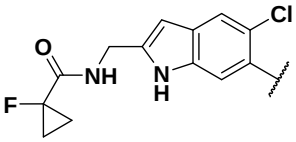
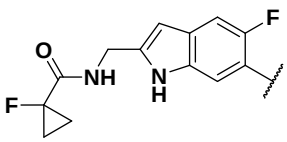
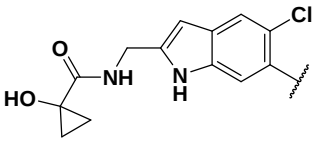
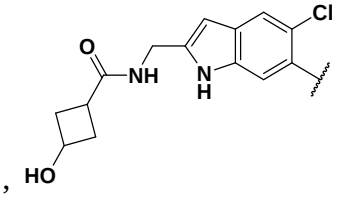
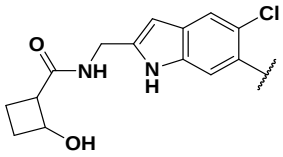
 ,  ,  ,

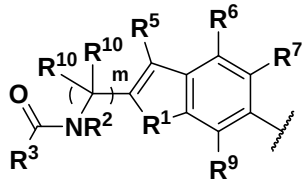
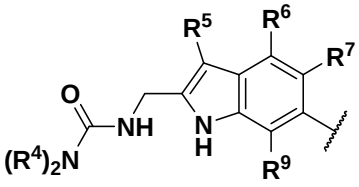
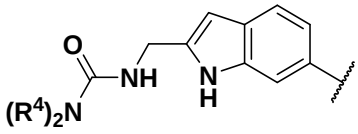
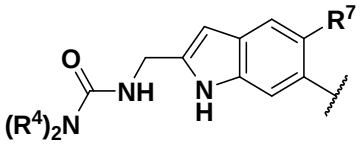
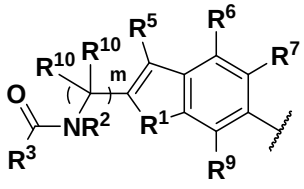
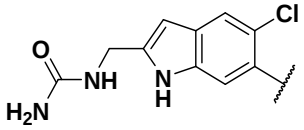
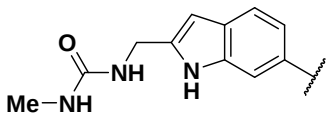
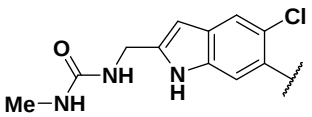
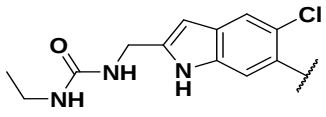
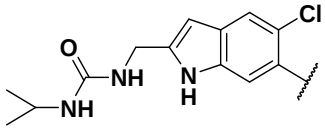
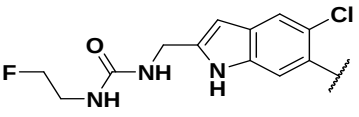
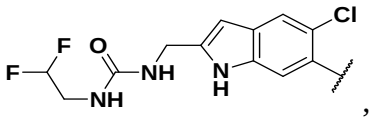
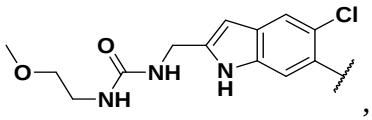
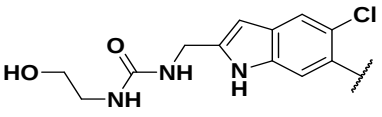
 ,  ,  ,

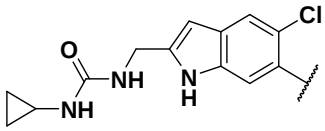
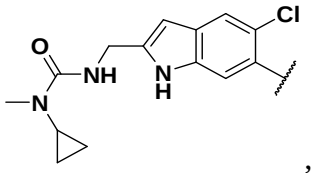
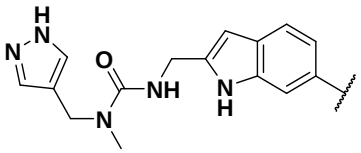
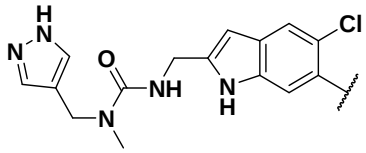
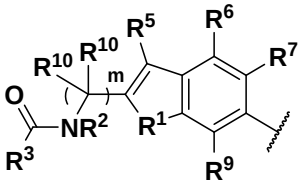
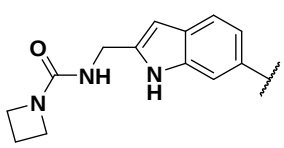
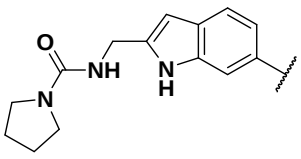
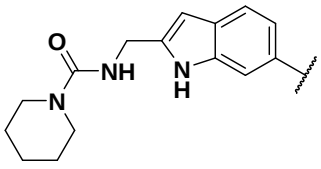
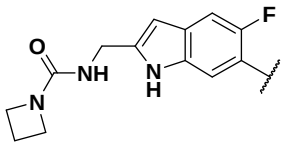
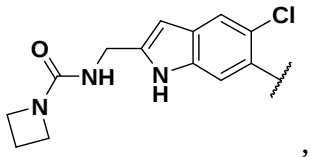
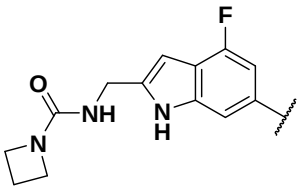
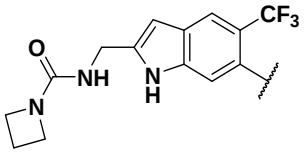
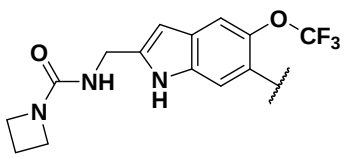
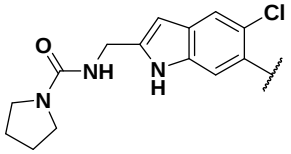
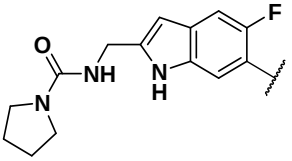
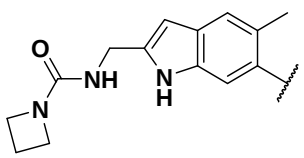
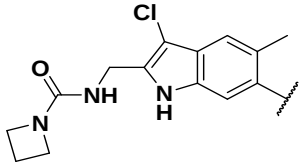
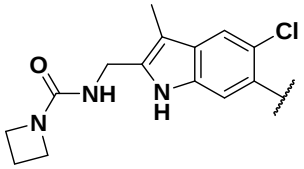
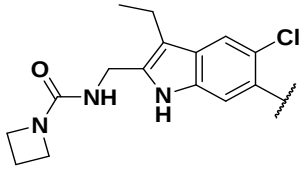
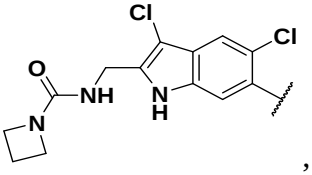
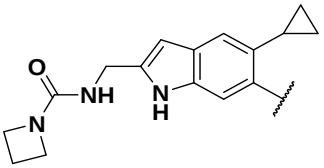
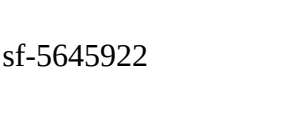
 ,  ,  ,

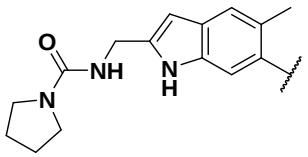
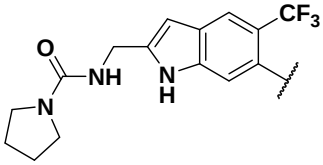
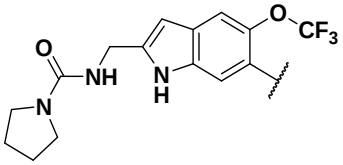
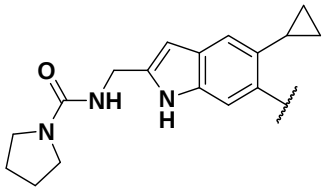
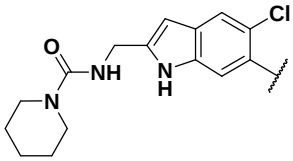
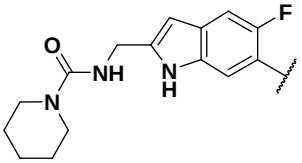
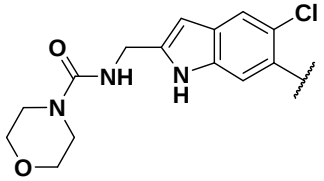
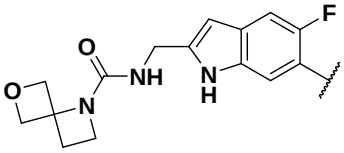
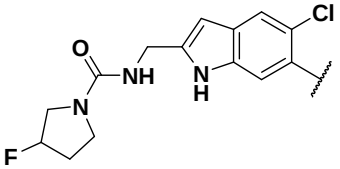
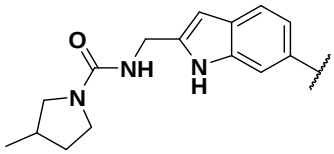
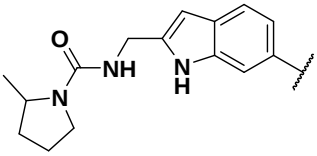
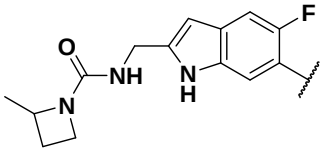
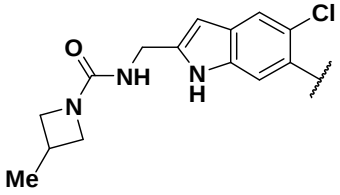
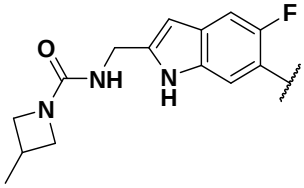
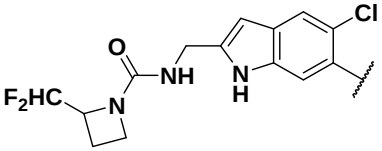
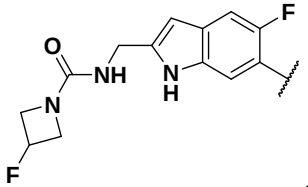
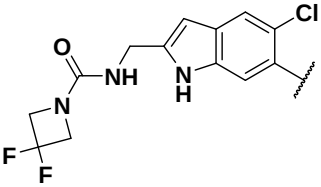
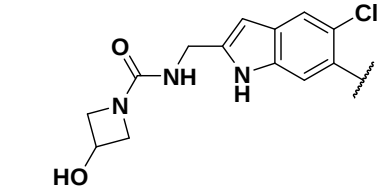
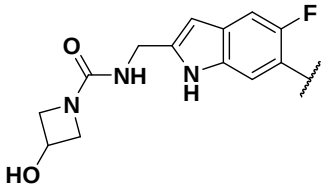
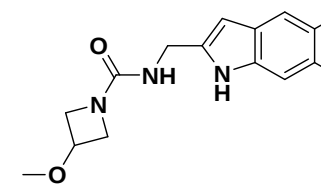
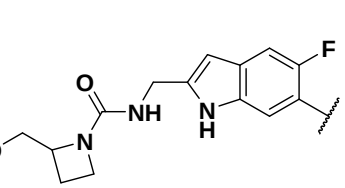
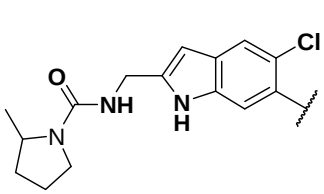
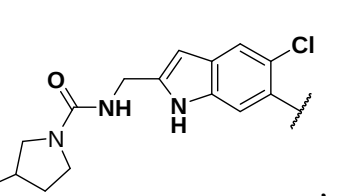
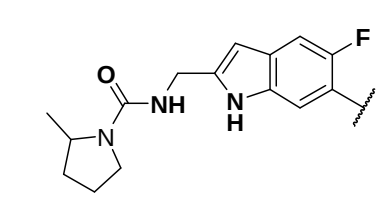
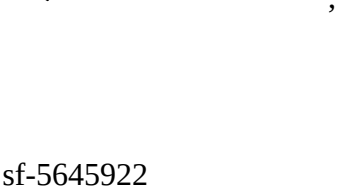
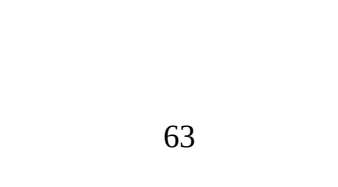
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

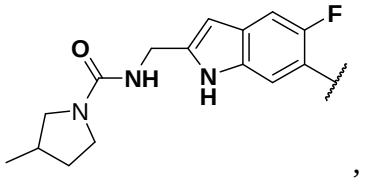
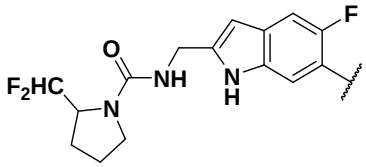
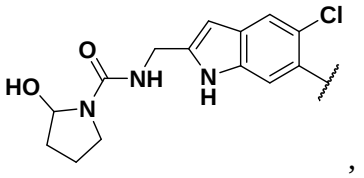
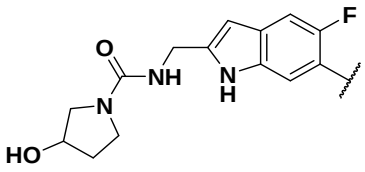
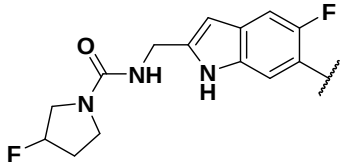
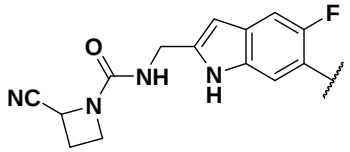







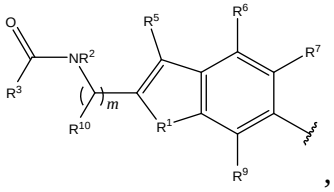
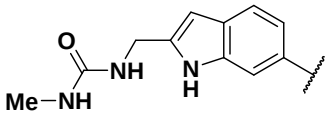
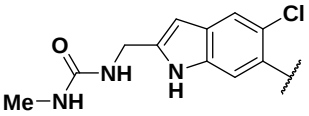
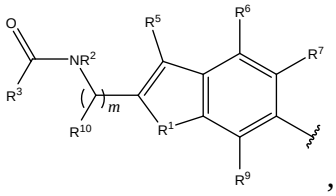
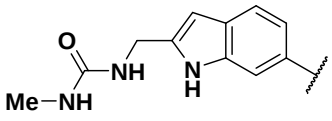
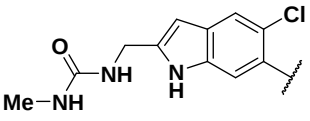
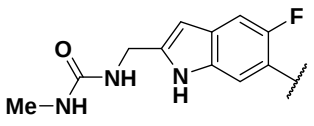
[0091] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  ,  , o  . En algunas modalidades, R^5 y R^7son cada uno independientemente H o halo; y R^6 y R^9 son cada uno H. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,




y

. En algunas modalidades, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}o cicloalquiloC_{3-10}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo; y R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo. En algunas modalidades, el resto representado por

, se selecciona dentro del grupo que consiste en


















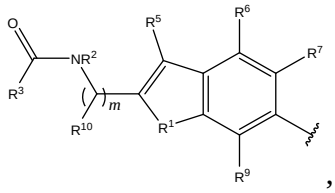
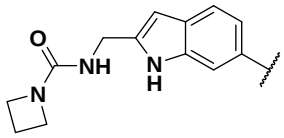
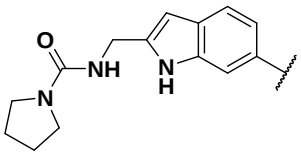
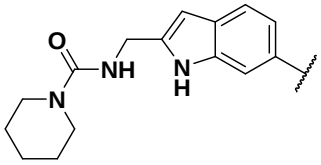
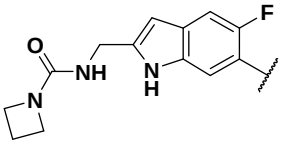
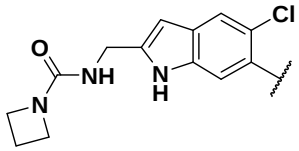
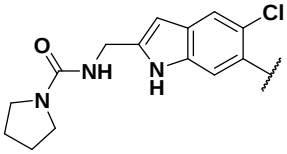
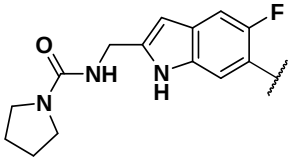
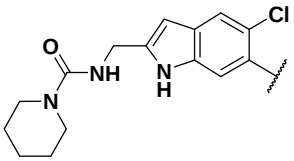
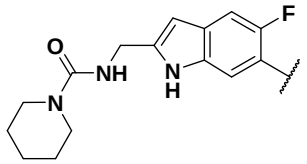
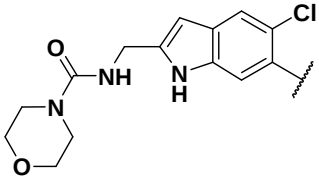
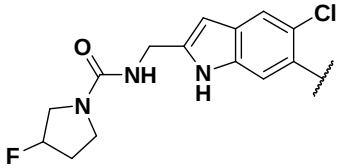
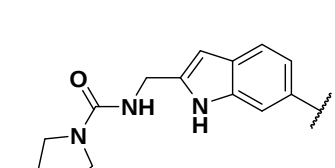
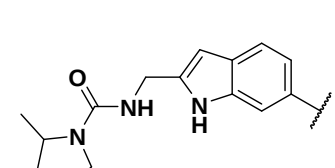
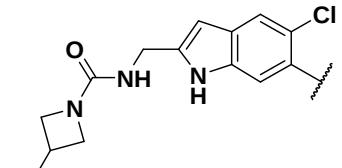
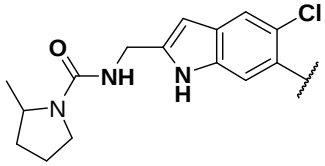
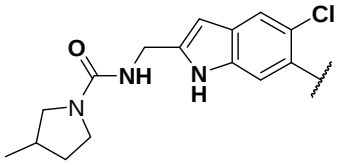
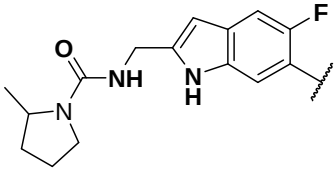
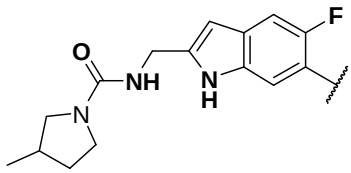
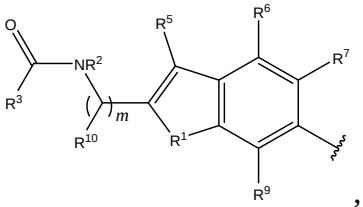


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

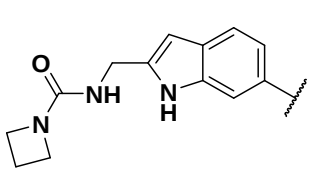
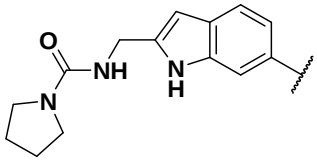
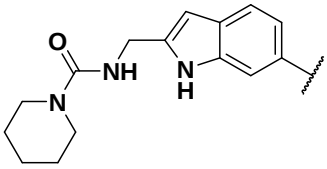
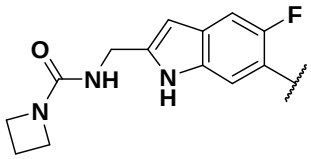
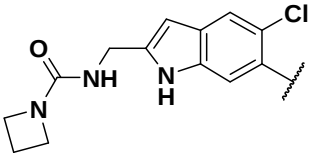
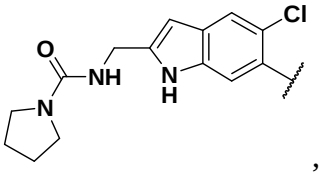
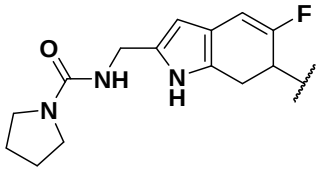
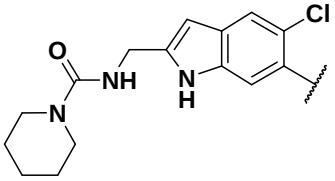
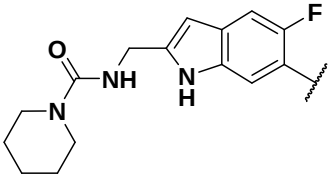
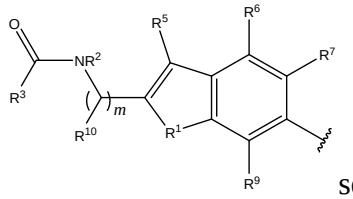
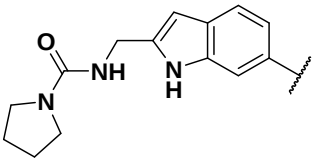
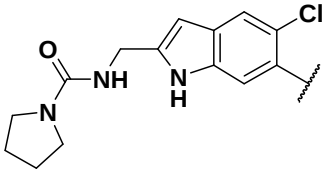
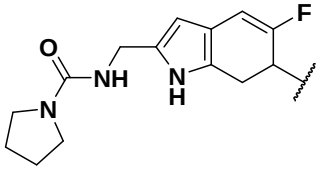
,

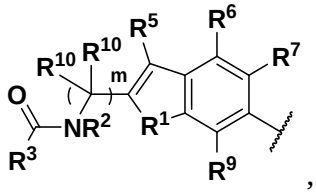
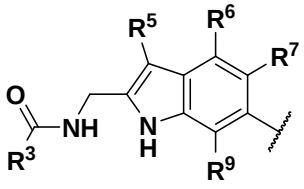
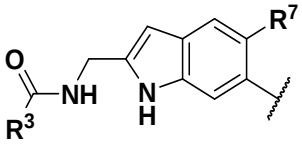







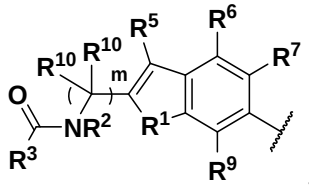
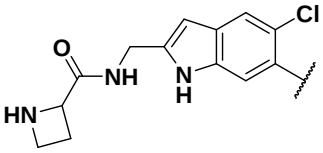
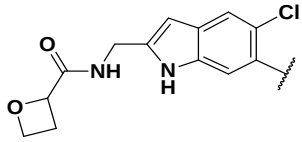
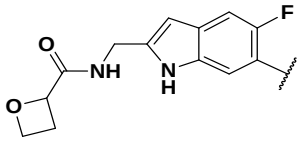
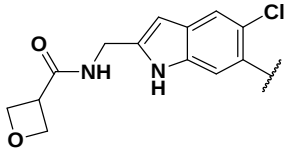
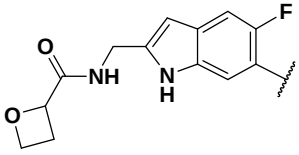
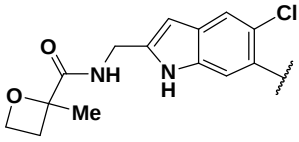
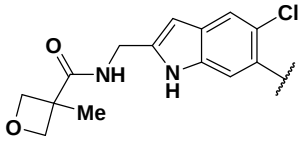
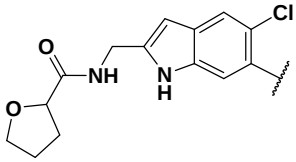
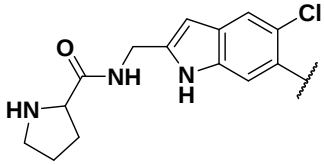
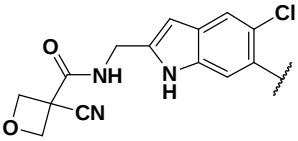
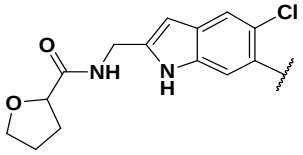
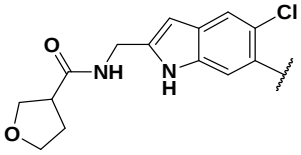
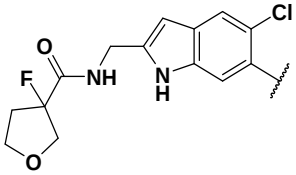
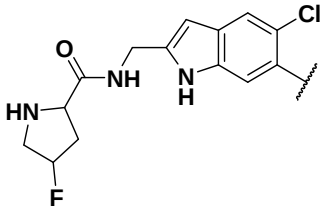
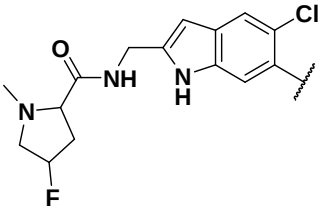
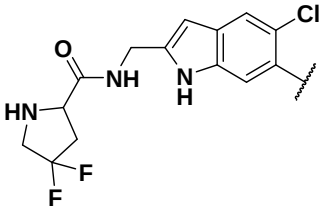
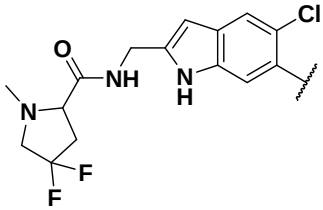
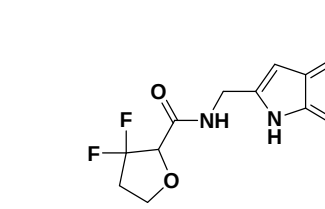
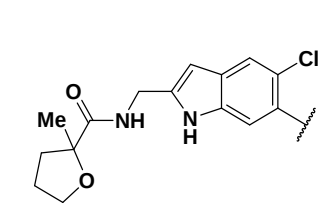
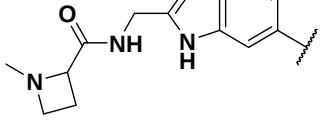
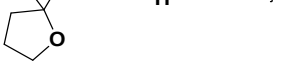
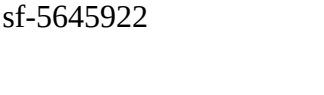
[0092] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  , y  . En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

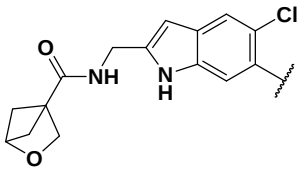
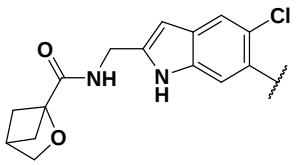
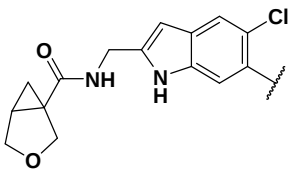
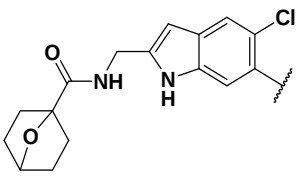
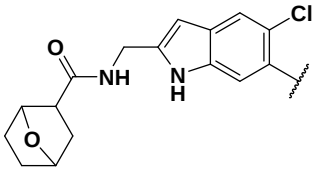
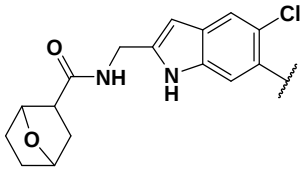
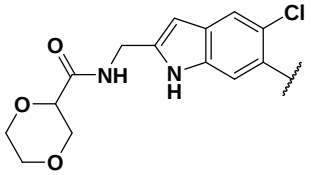
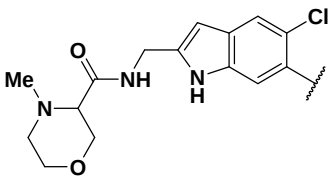
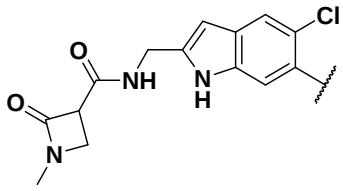
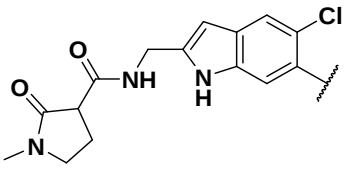
[0093] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto

representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en

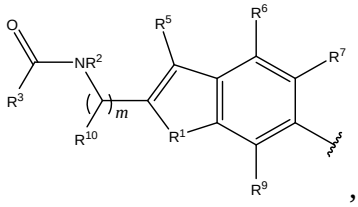

,

,

,

,

,

,

,

, y

. En algunas modalidades, el resto representado por

se selecciona dentro del grupo que consiste en

,

,

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0094] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por

, es

, o

, en donde R^3 es heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{5a} y R^7 son cada uno independientemente halo; y R^6 y R^9 son cada uno H. En algunas

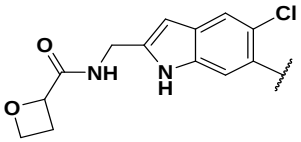
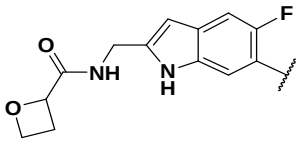
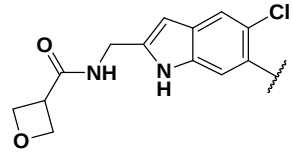
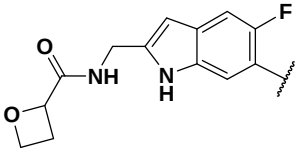
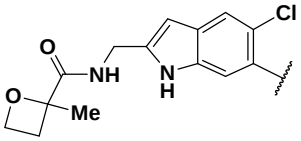
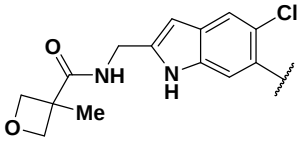
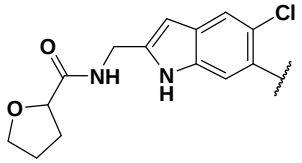
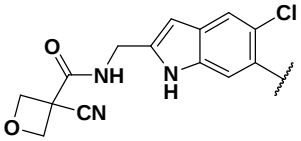
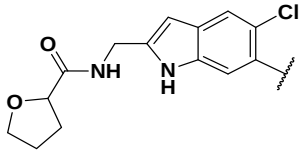
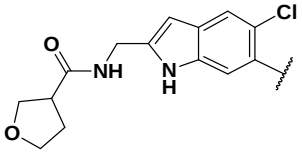
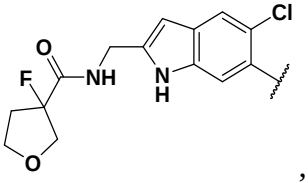
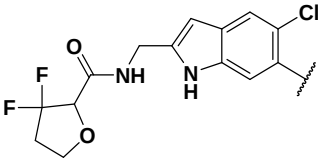
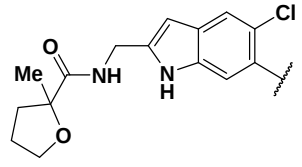
modalidades, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , .

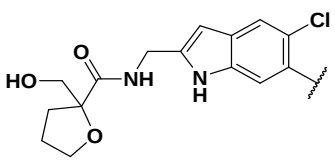
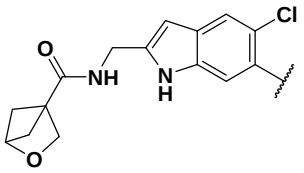
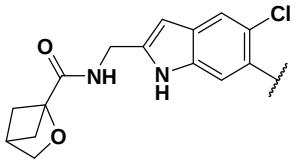
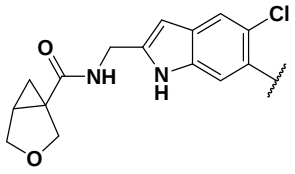
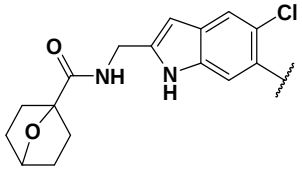
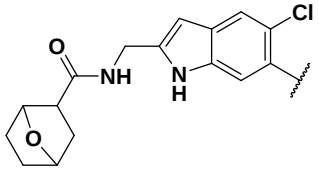
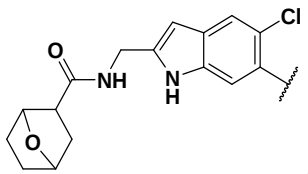
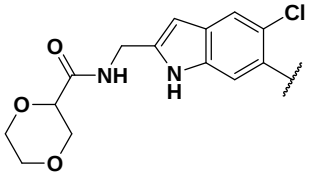
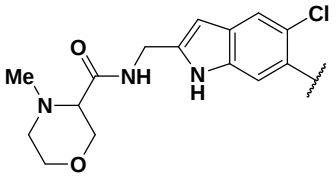
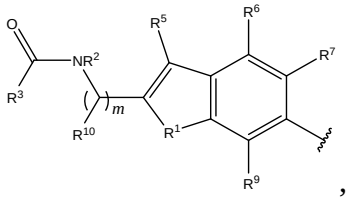











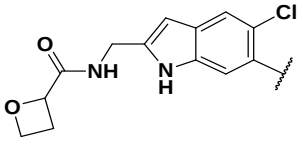
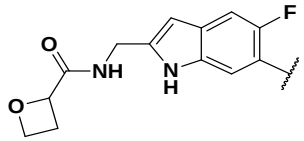
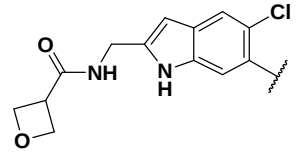
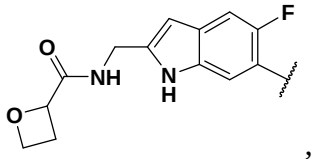
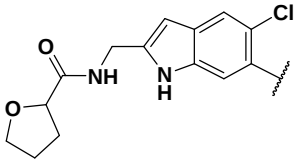
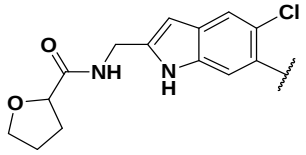
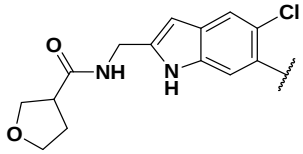
[0095] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto

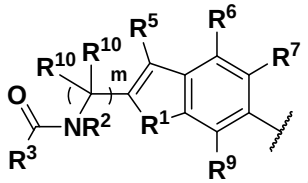
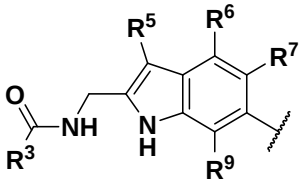
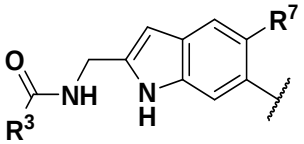


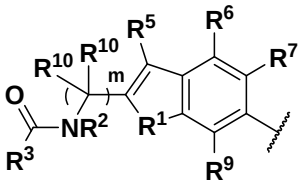
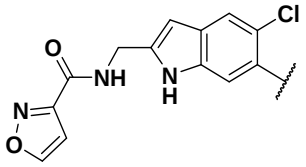
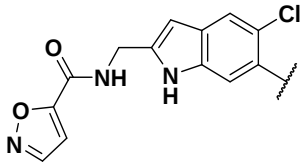
representado por , se selecciona del grupo que consiste en

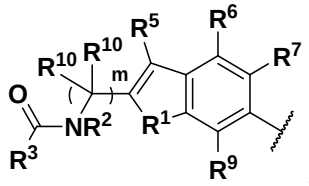
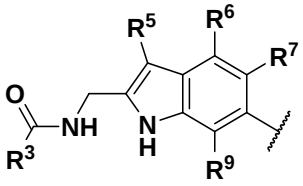
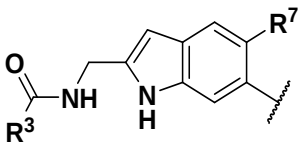
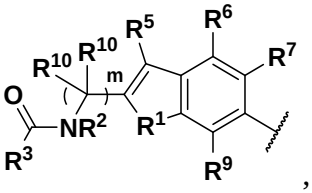
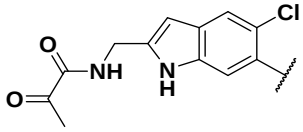














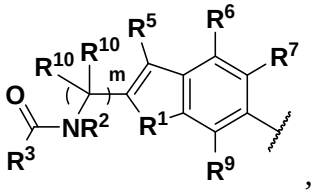
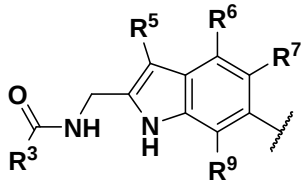
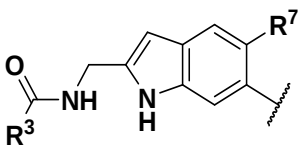











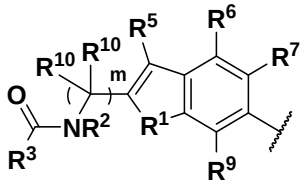
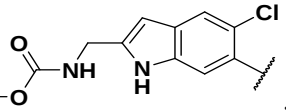
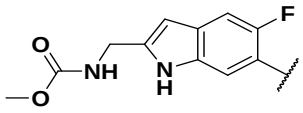
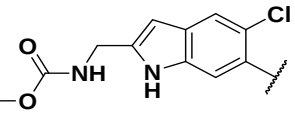
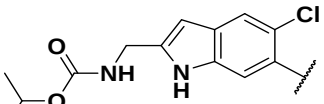
modalidades, el resto representado por , se selecciona dentro del grupo que consiste en 






y .

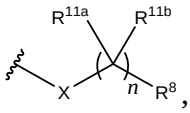
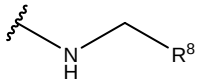
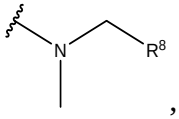
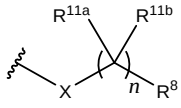
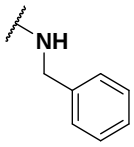
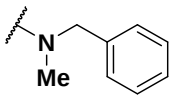
[0096] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por 
, es 
, o 
,

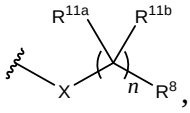
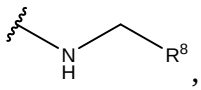
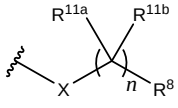
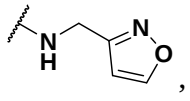
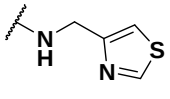
en donde R^3 es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente halo; y R^6 y R^9 son cada uno H. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  , y  .

[0097] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , o  , en donde R^3 es -C(O)alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^3 es -C(O)alquiloC_{1-6}; R^5 y R^7 son cada uno independientemente halo; y R^6 y R^9 son cada uno H. En algunas modalidades, el resto representado por  , es  ,

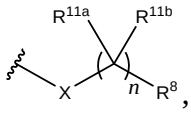
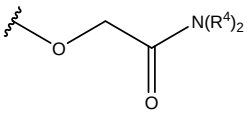
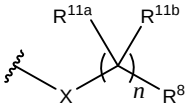
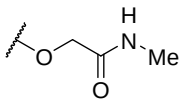
[0098] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , o,  , en donde R^3 es alcoxiC_{1-6}. En algunas modalidades, R^3 es alcoxiC_{1-6}; R^5 y R^7 son cada uno independientemente halo; y R^6 y R^9 son cada uno H. En algunas modalidades, el resto representado

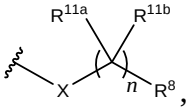
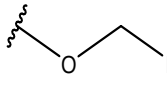
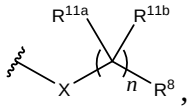
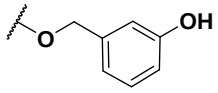
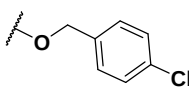
por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  , y  .

[0099] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , o  , en donde R^8 es ariloC_{6-20}. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

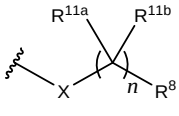
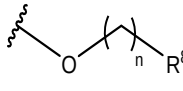
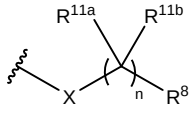
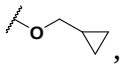
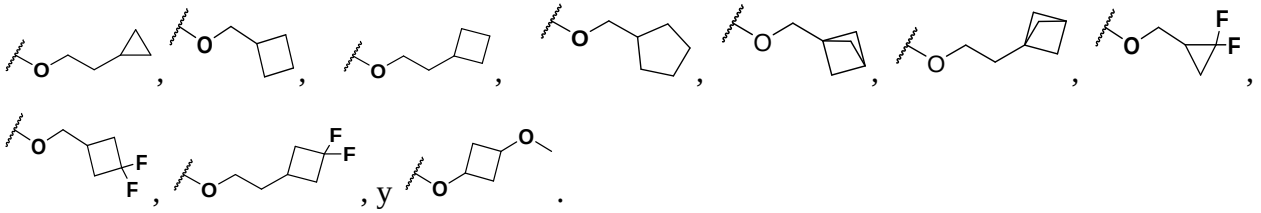
[0100] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a

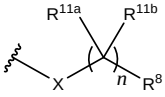
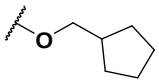
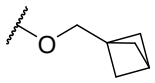
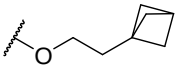
cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

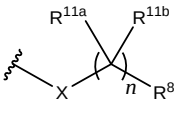
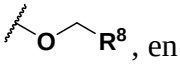
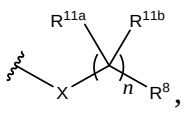
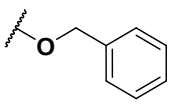
[0101] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  . En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0102] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde R^8 es ariloC_{6-20} opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

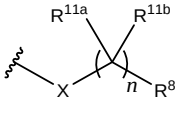
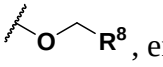
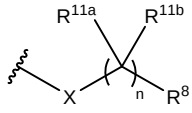
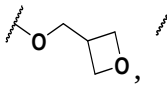
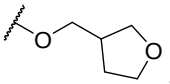
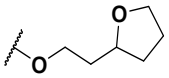
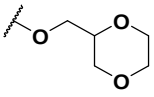
[0103] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero

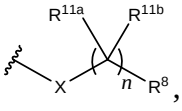
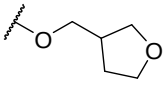
del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde, es un número entero de 0 a 2; y R^8 es cicloalquiloC_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, el resto representado por  se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  , y .

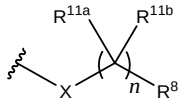
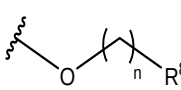
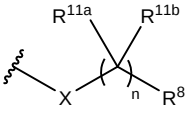
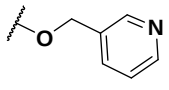
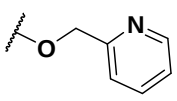
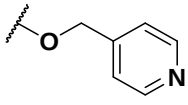
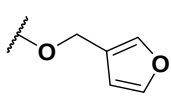
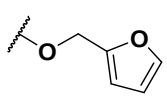
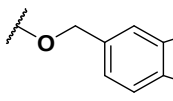
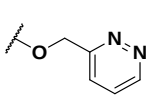
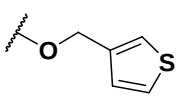
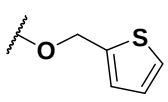
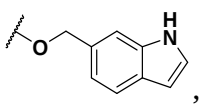
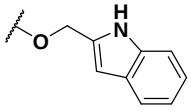
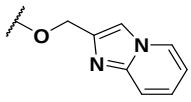
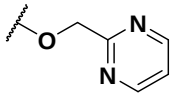
[0104] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas variaciones, la modalidad también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

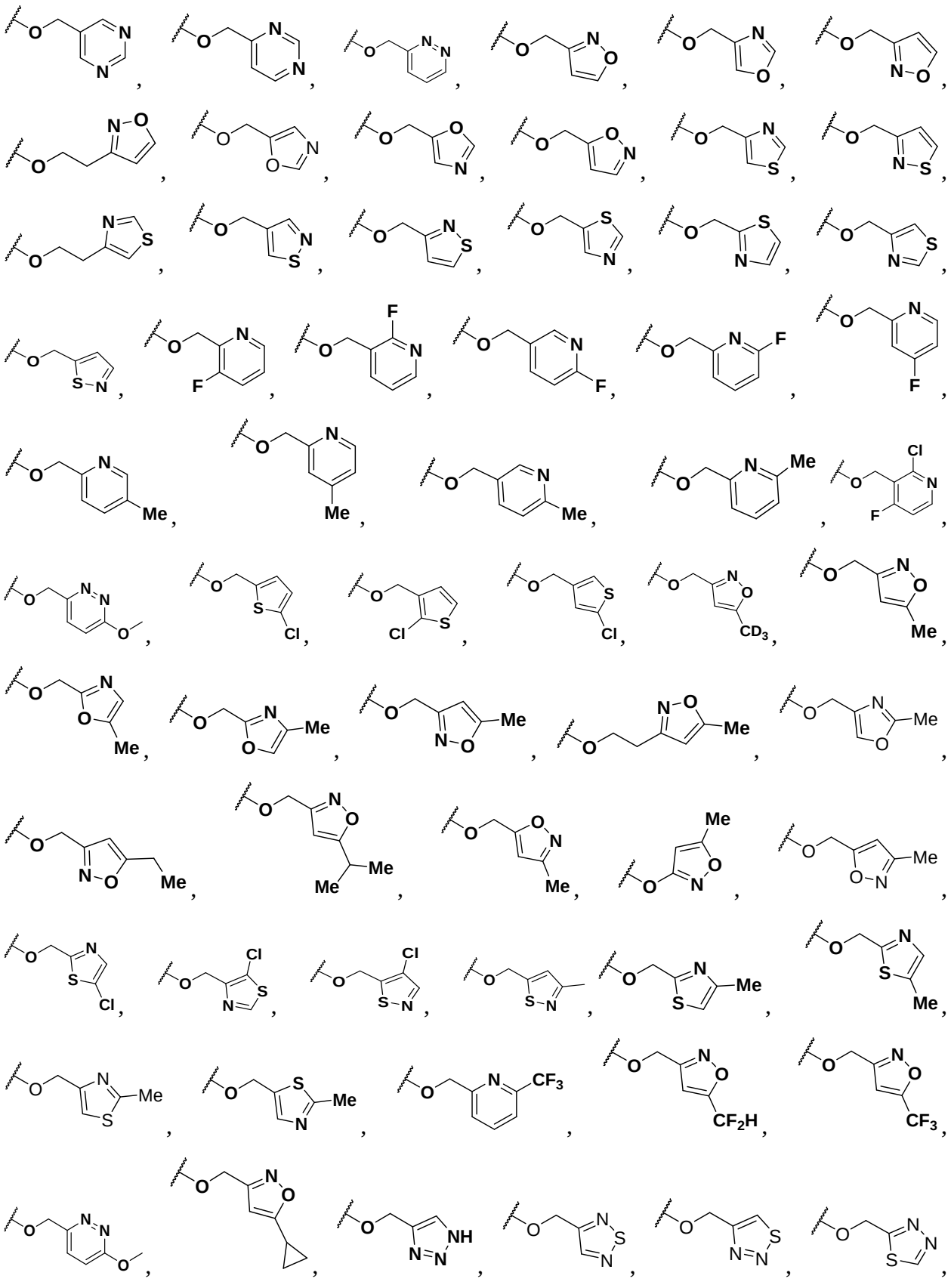
[0105] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde R^3 es ariloC_{6-20}. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de

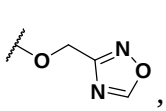
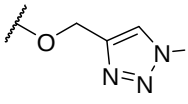
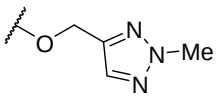
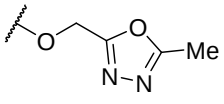
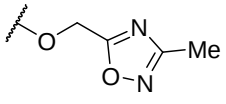
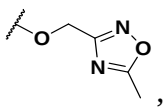
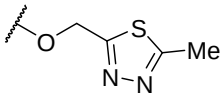
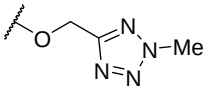
los mismos.

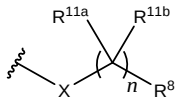
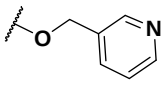
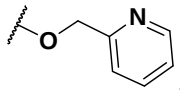
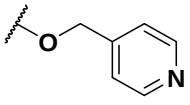
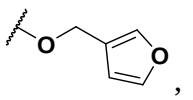
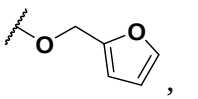
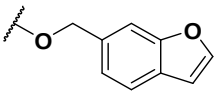
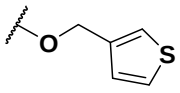
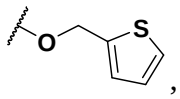
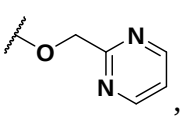
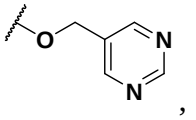
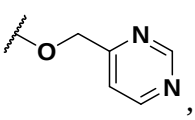
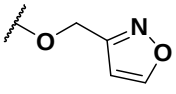
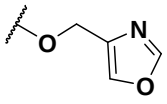
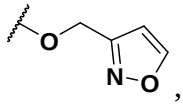
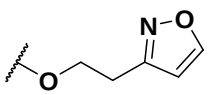
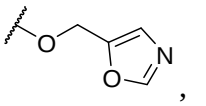
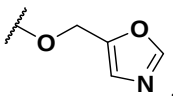
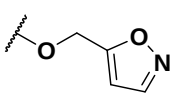
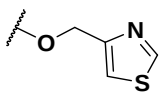
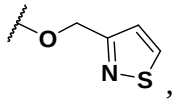
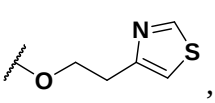
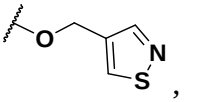
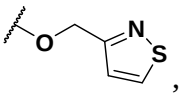
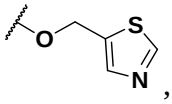
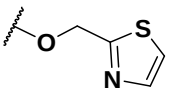
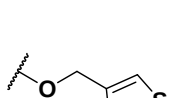
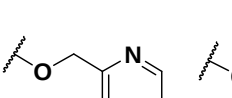
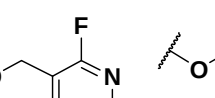
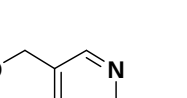
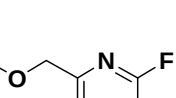
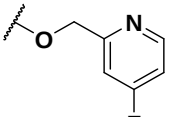
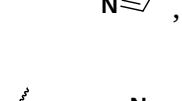
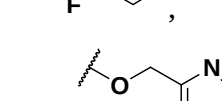
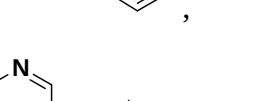
[0106] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde R^8 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, el resto representado por  se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  , y  .

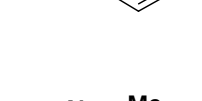
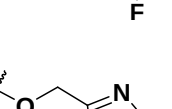
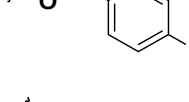
[0107] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  . En algunas variaciones, la modalidad también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

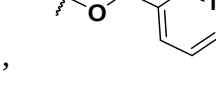
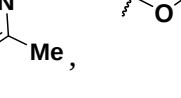
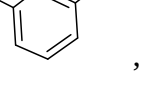
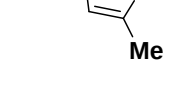
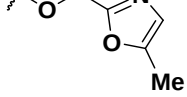
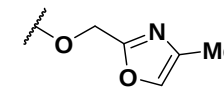
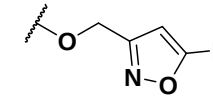
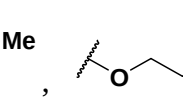
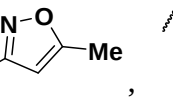
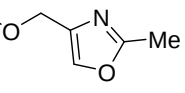
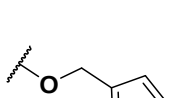
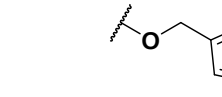
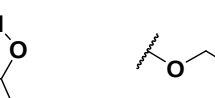
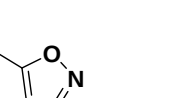
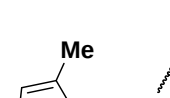
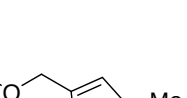
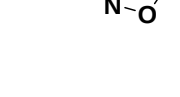
[0108] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , o, en donde *n* es 1 o 2; y R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

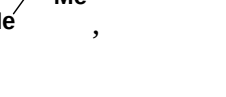
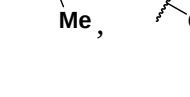
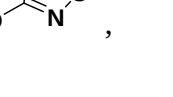
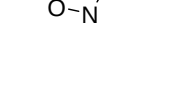


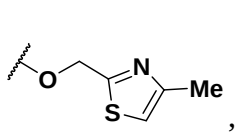
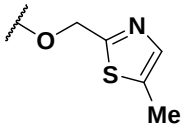
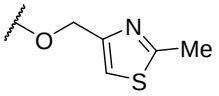
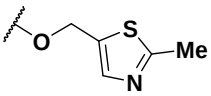
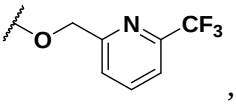
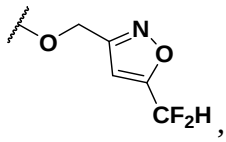
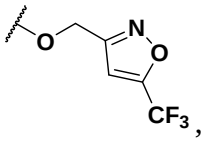
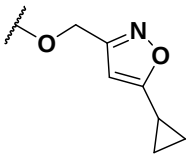
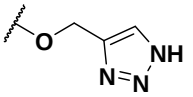
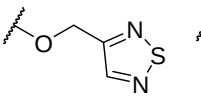
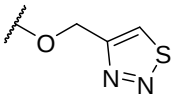
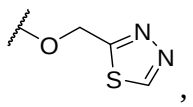
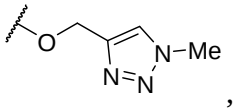
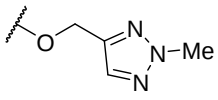
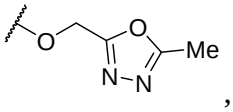
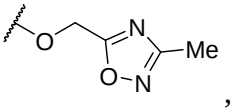
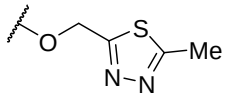
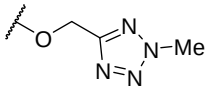
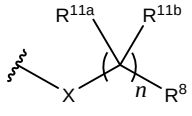
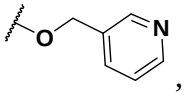
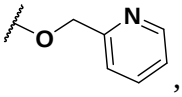
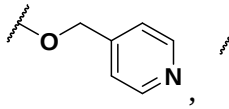
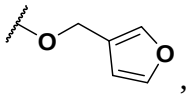
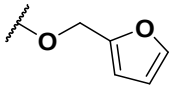
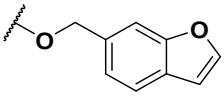
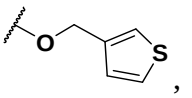
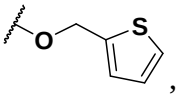
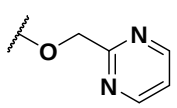
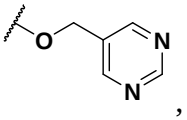
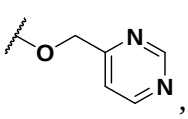
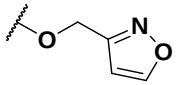
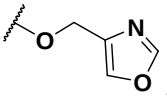
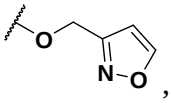
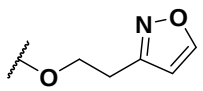
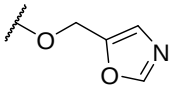
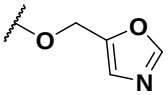
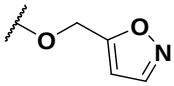
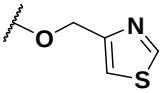
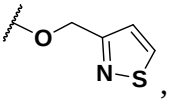
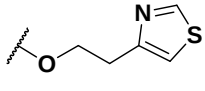
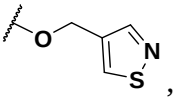
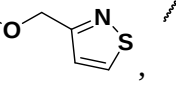
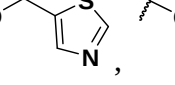
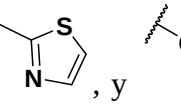
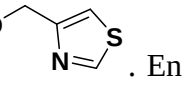
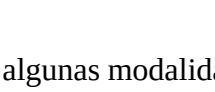
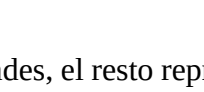
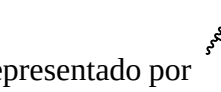
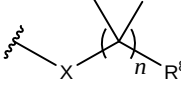
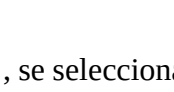
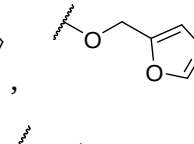
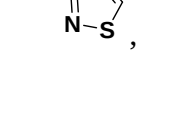
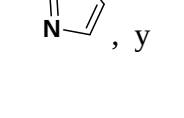
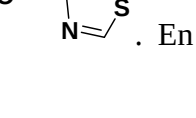
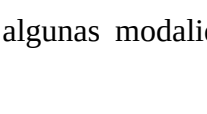
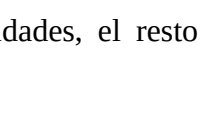
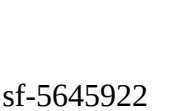







, y 
.

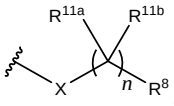
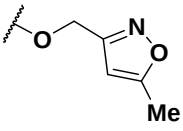
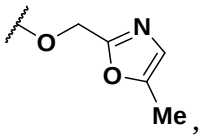
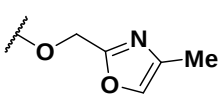
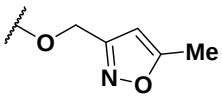
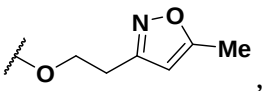
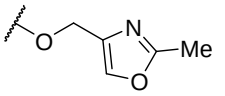
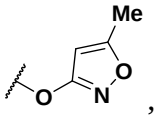
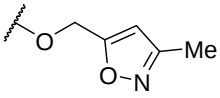
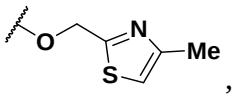
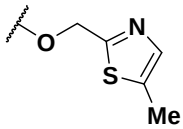
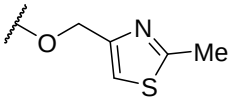
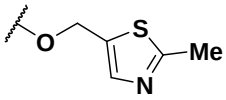
[0109] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,


































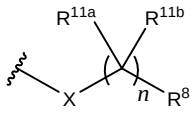
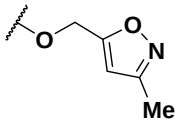
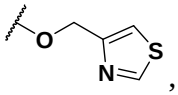
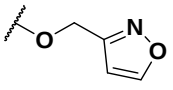




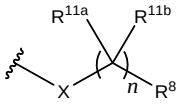
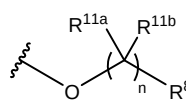
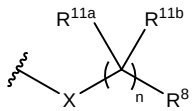
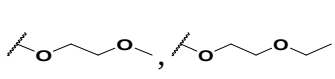


















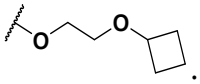





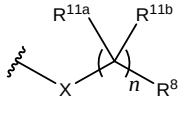
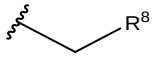
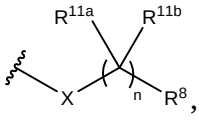
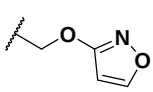
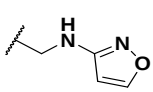
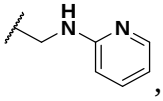
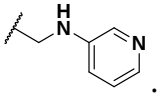
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y . En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , , y . En algunas modalidades, el resto

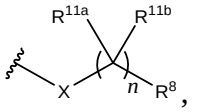
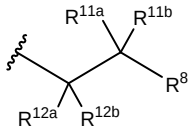
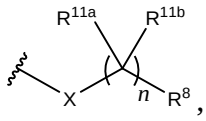
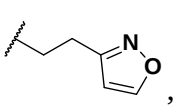
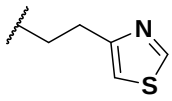
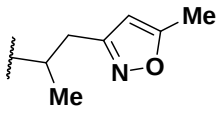
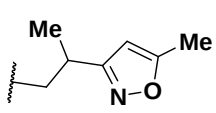
representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

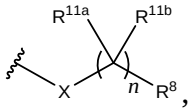
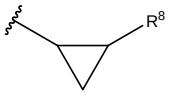
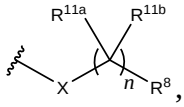
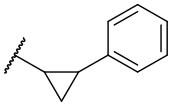
[0110] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  .

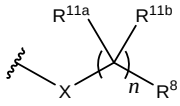
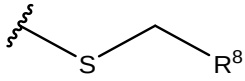
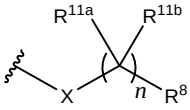
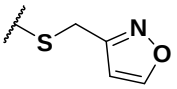
[0111] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde *n* es 2; y R^8 es alcoxiC_{1-6}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  , y

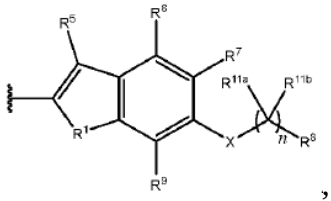
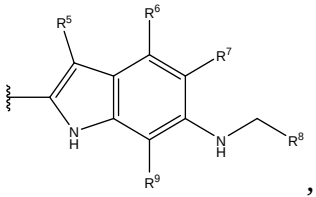
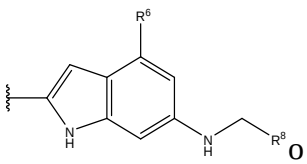
 .

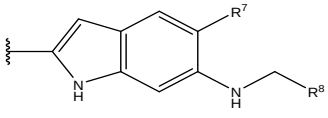
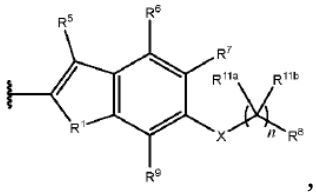
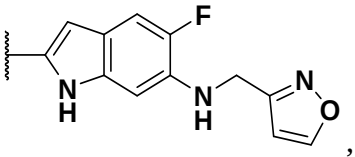
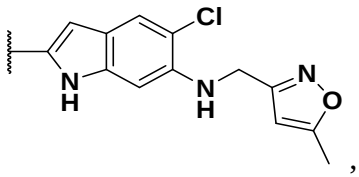
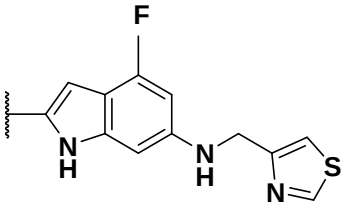
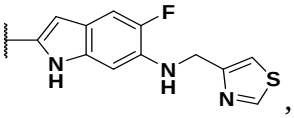
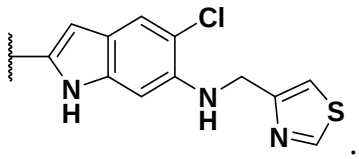
[0112] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde R^8 es -(R^x)-heteroarilo de 5-20 miembros); y R^x es -NH- u -O-. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  , y  .

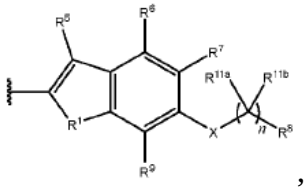
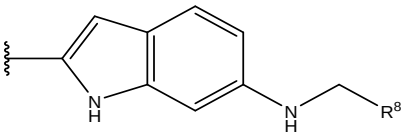
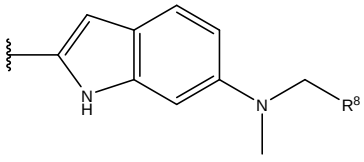
[0113] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente H o alquiloC_{1-6}; y R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

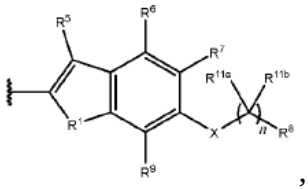
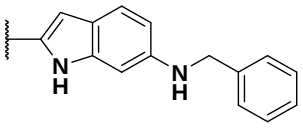
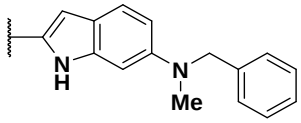
[0114] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde R^8 es ariloC_{6-20}. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

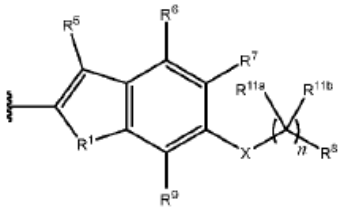
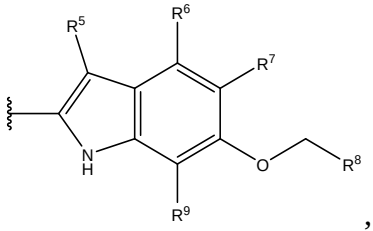
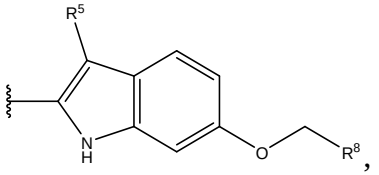
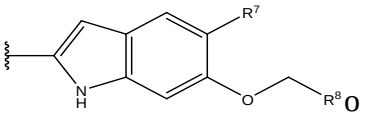
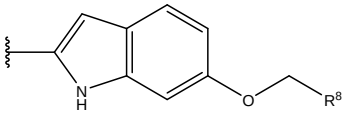
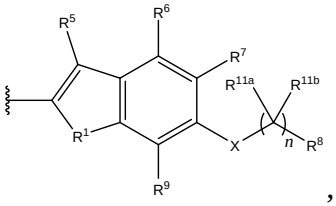
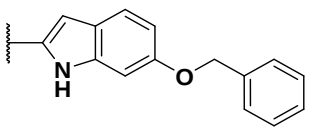
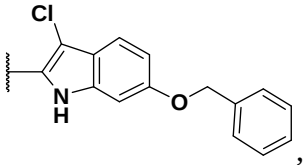
[0115] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , en donde R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

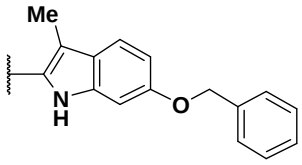
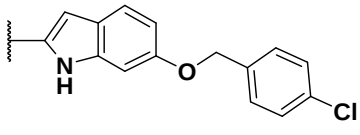
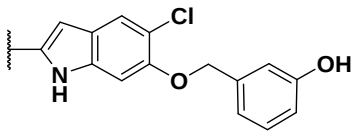
[0116] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  ,  o

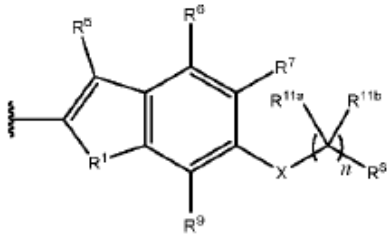
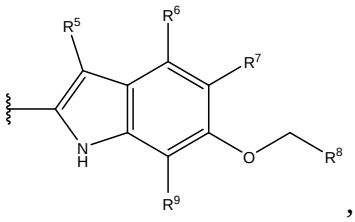
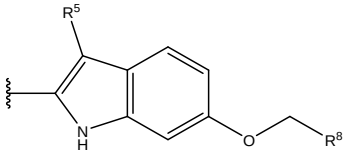
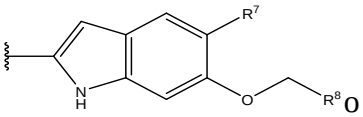
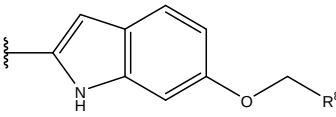
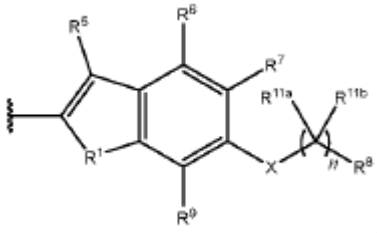
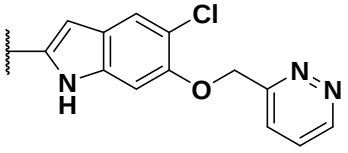
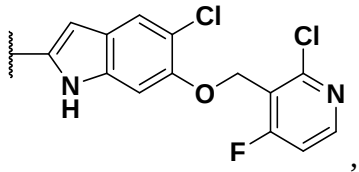
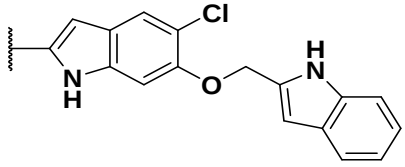
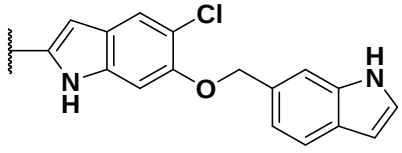
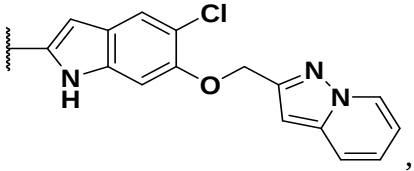
 , en donde R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H o halo; y R^6 y R^9 son cada uno H o halo. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  .

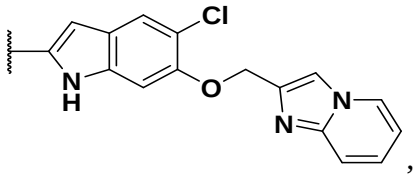
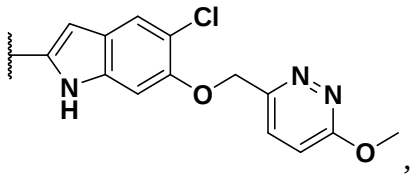
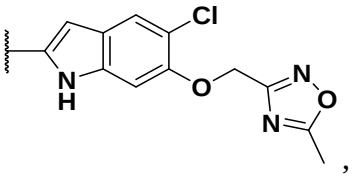
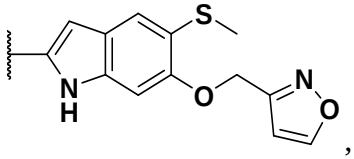
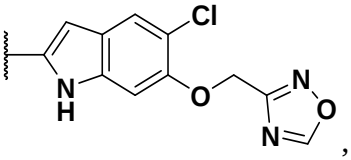
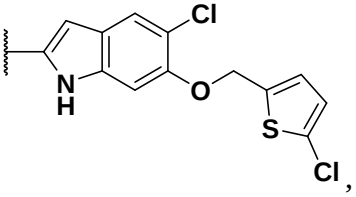
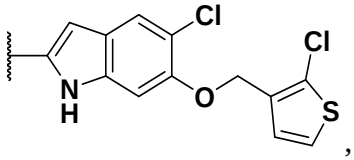
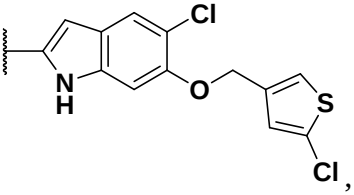
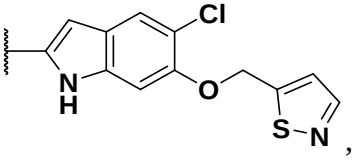
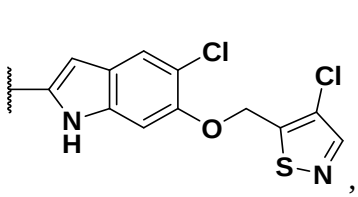
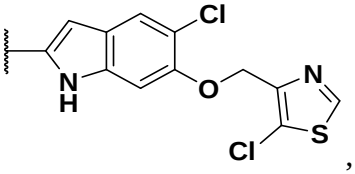
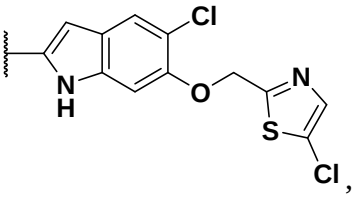
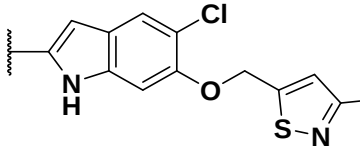
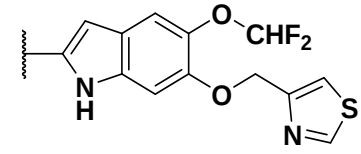
[0117] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , o  , en donde R^8 es ariloC_{6-20}. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable

de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0118] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  ,  ,  o  en donde R^8 es ariloC_{6-20} opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,

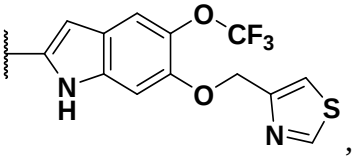



. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0119] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  ,  ,  o  , en donde R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

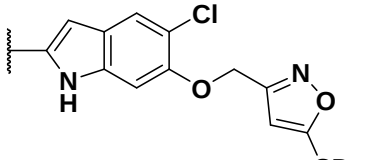
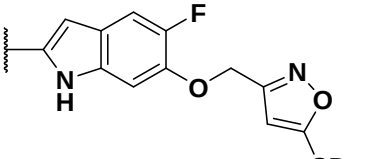
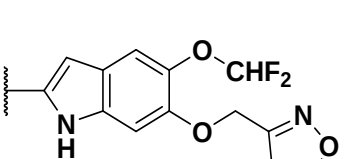
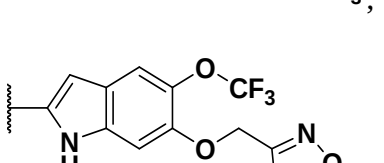
,

,

,

,

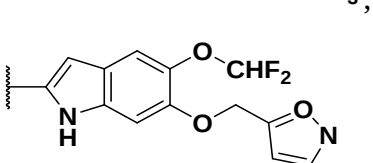
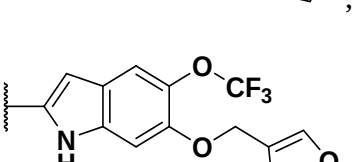
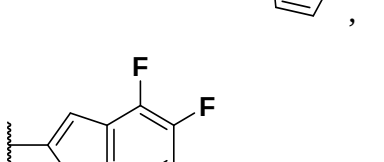
,

,

,

,

,

,

,

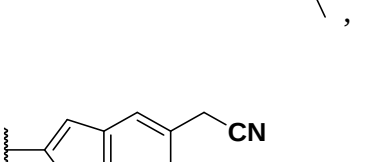
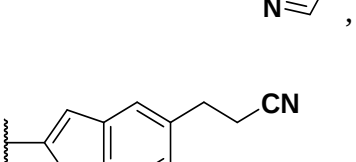
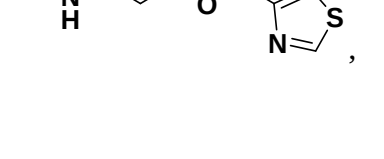
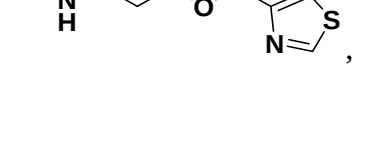
,

,

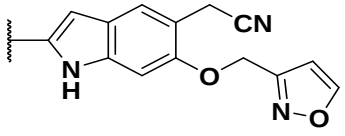
,

,

,

,

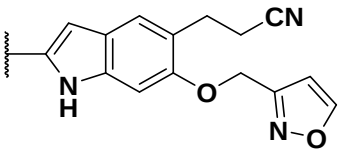
,

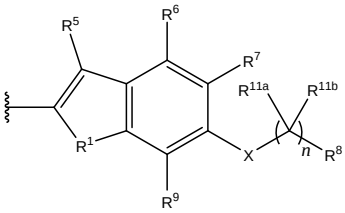
,

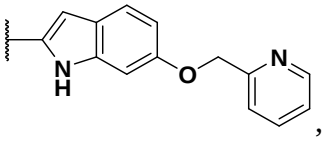
,

,

,

,

,

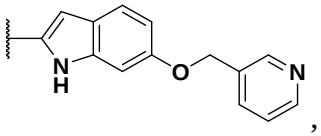
,

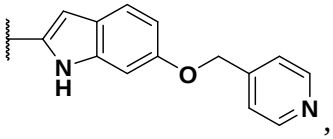


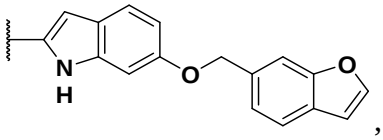
, y 

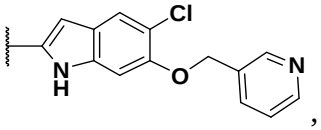
. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por 

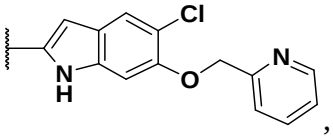
, se selecciona del grupo que consiste en 

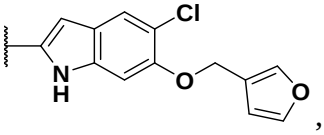
, 

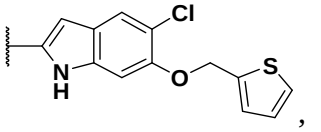
, 

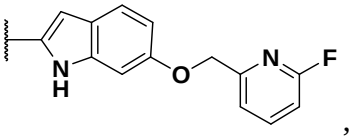
, 

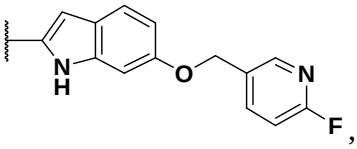
, 

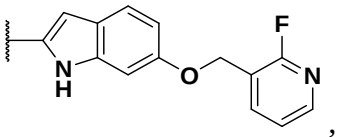
, 

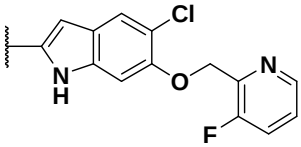
, 

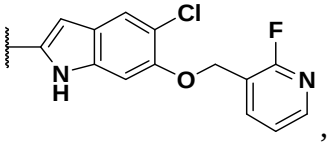
, 

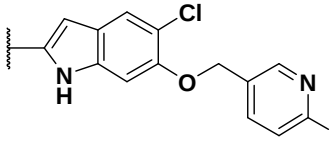
, 

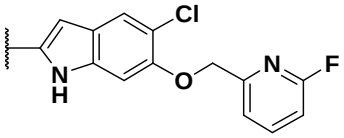
, 

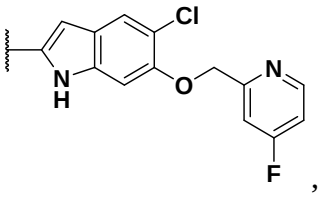
, 

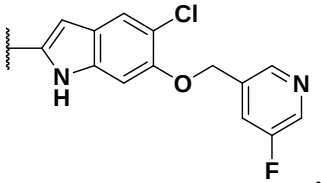
, 

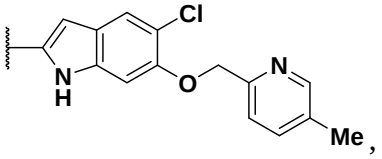
, 

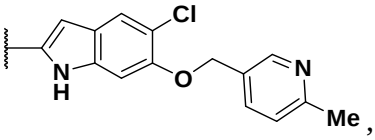
, 

, 

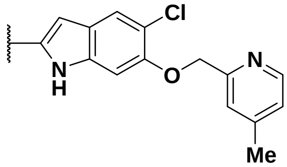
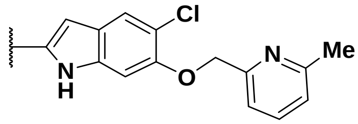
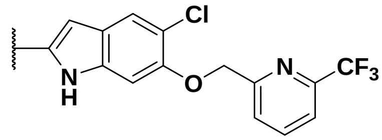
, 

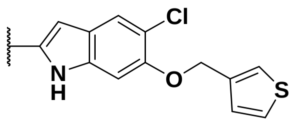
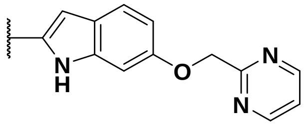
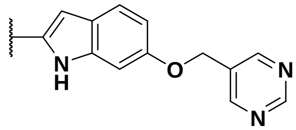
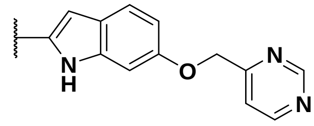
, 

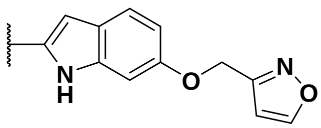
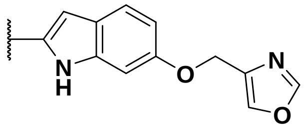
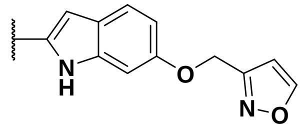
, 

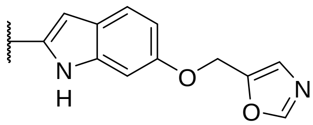
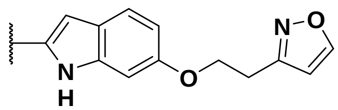
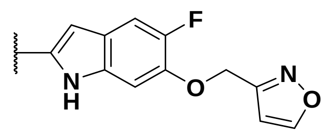
, 

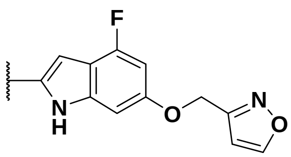
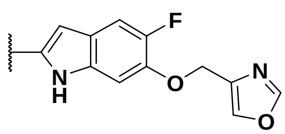
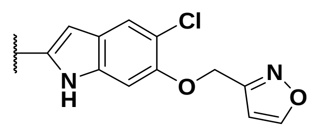
,

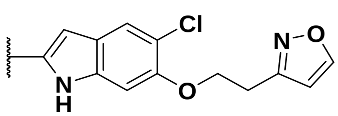
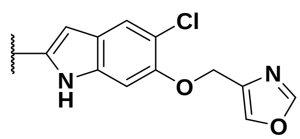
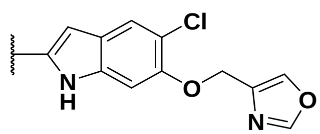
 ,  ,  ,

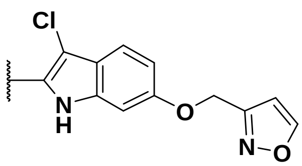
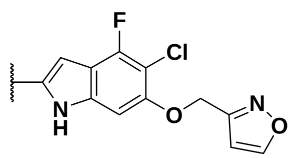
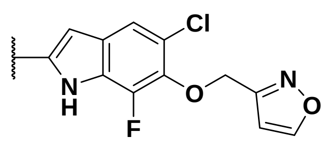
 ,  ,  ,  ,

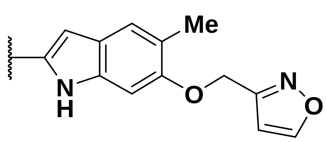
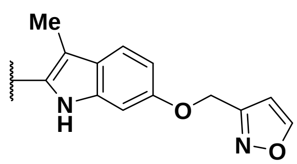
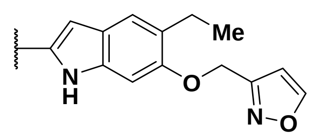
 ,  ,  ,

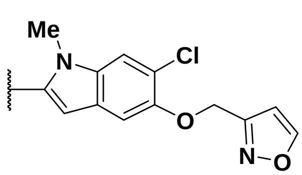
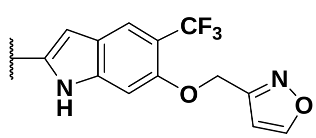
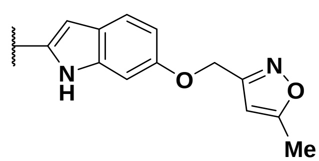
 ,  ,  ,

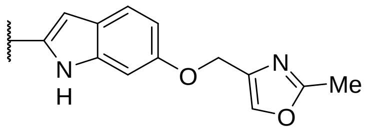
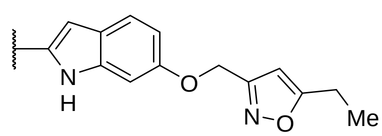
 ,  ,  ,

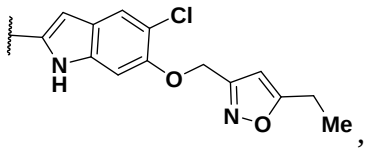
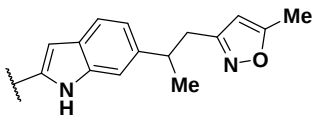
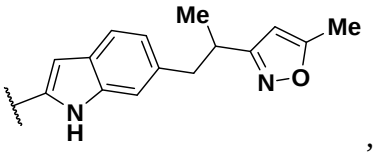
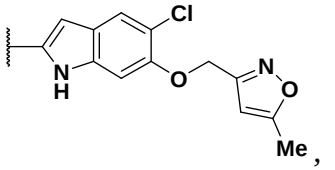
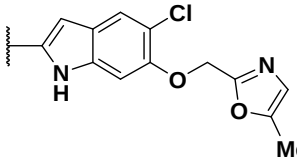
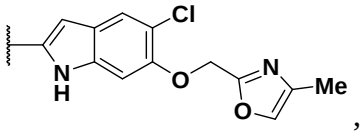
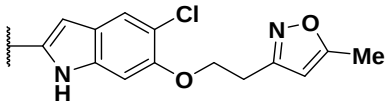
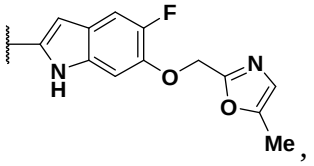
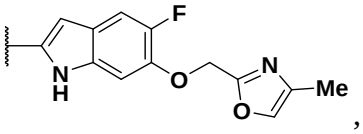
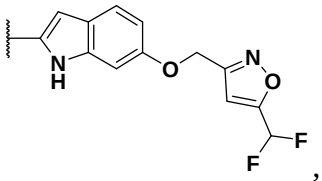
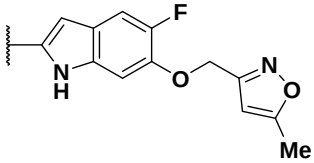
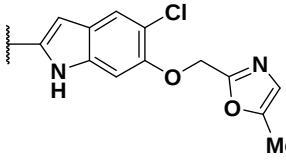
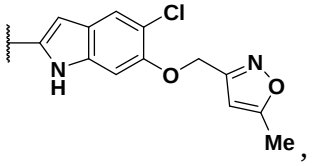
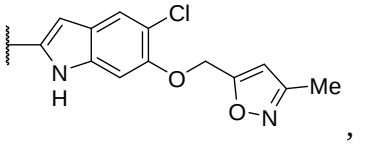
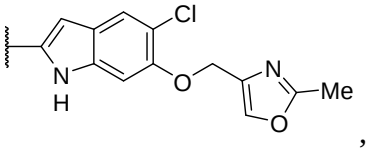
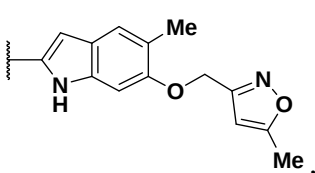
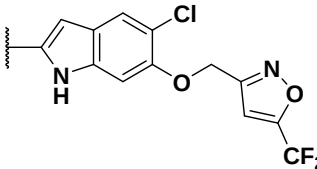
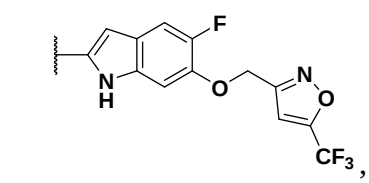
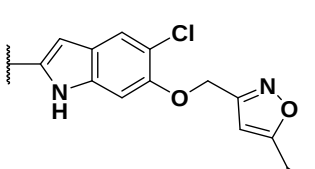
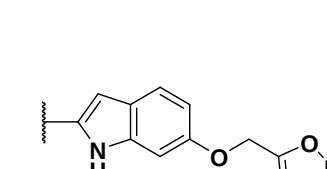
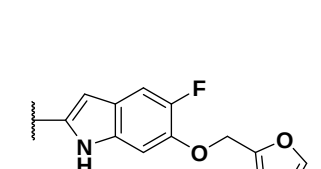
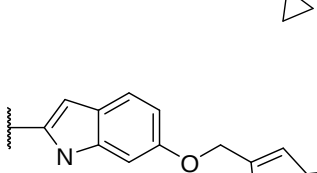
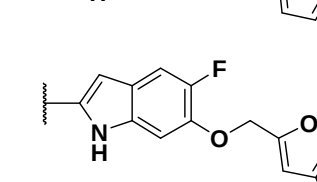
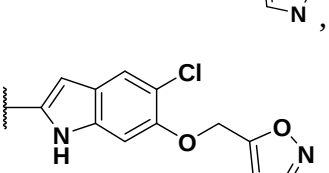
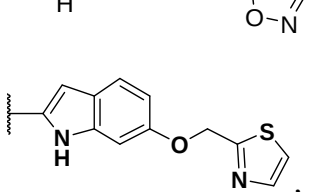
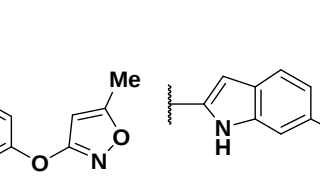
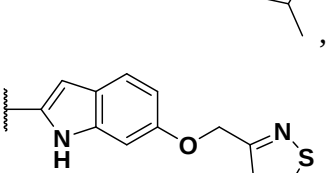
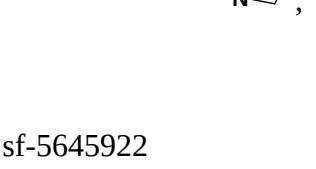
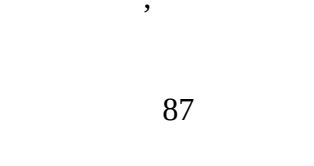
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

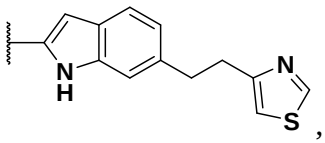
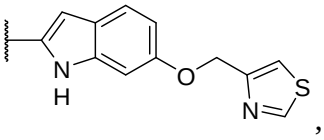
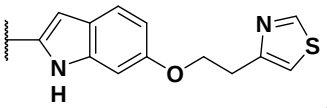
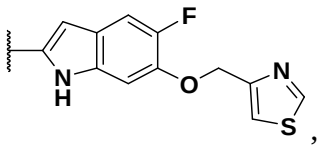
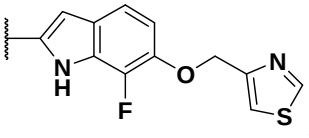
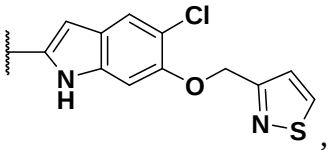
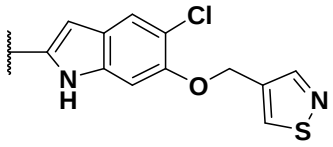
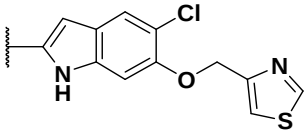
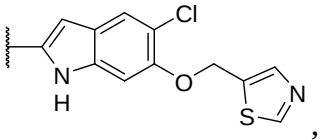
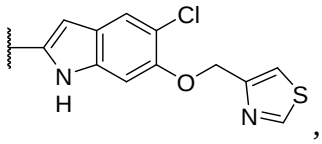
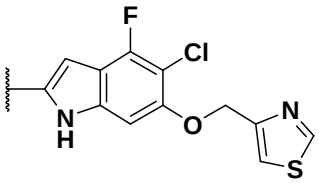
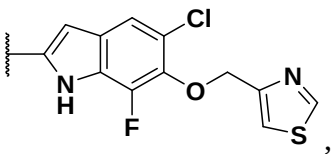
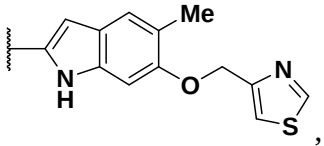
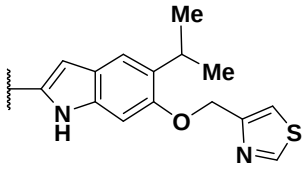
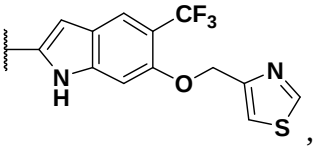
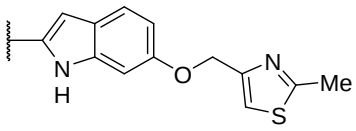
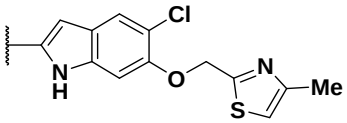
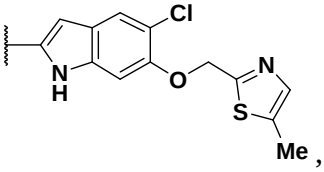
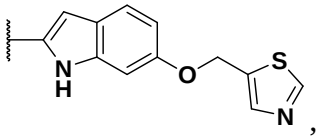
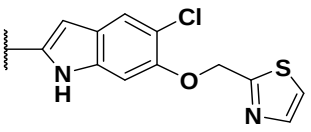
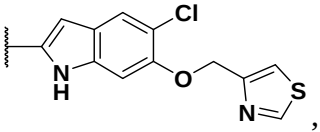
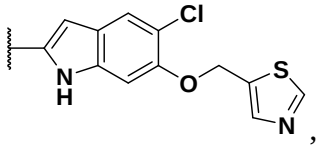
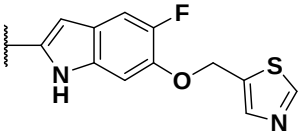
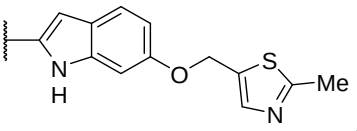
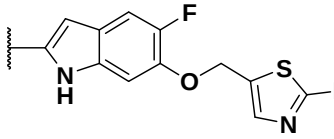
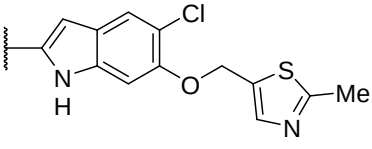
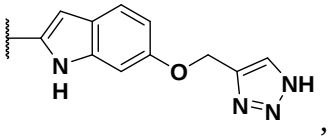
,

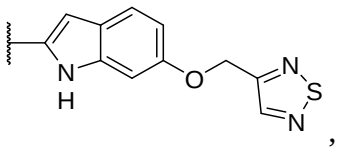
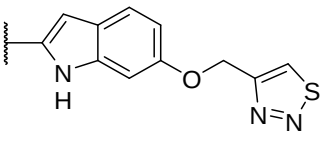
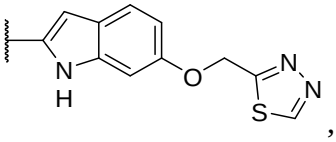
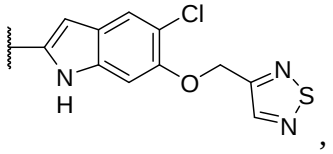
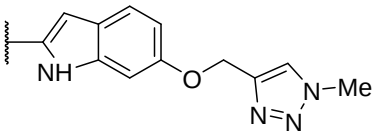
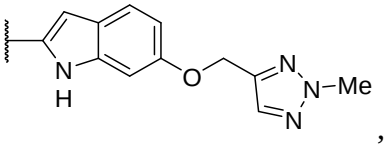
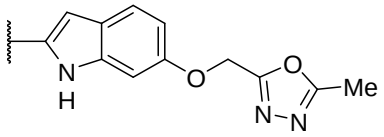
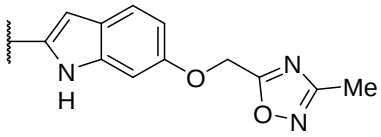
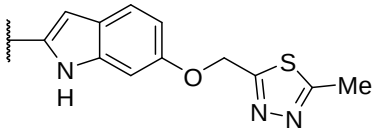
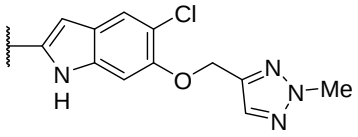
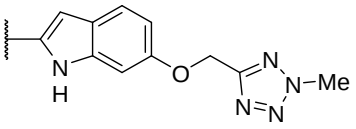
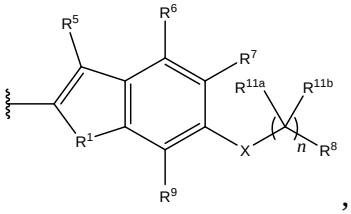
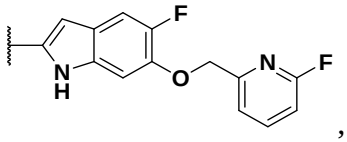
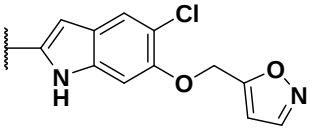
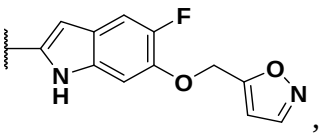
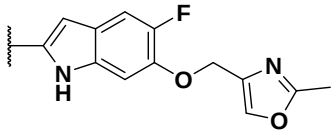
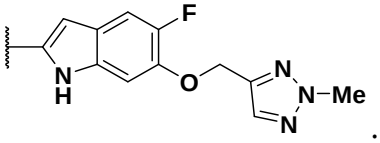
,

,

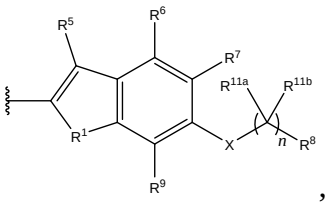
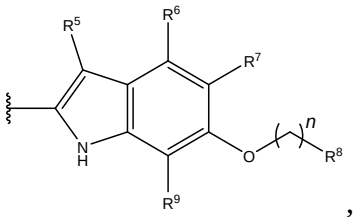
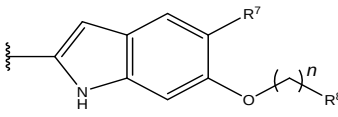
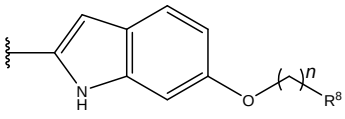
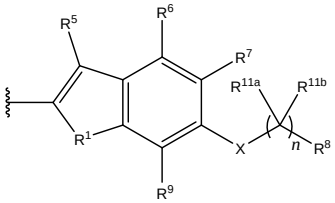
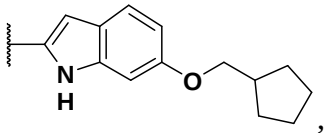
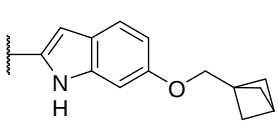
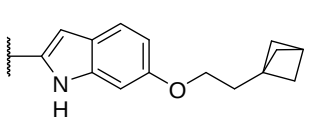
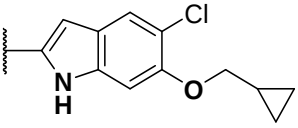
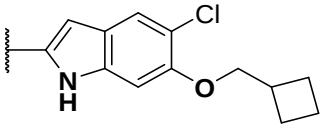
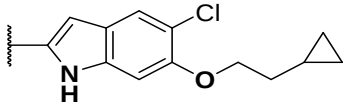
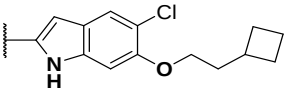
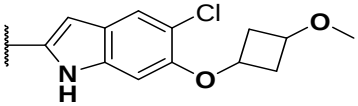
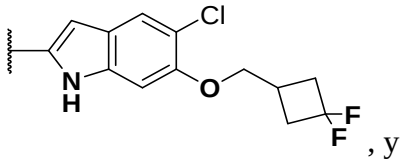
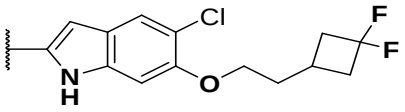
,

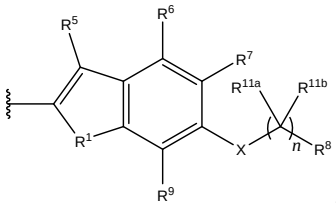
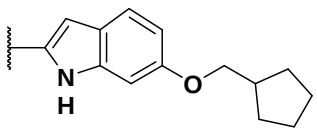
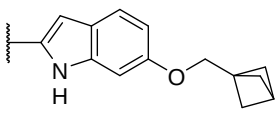
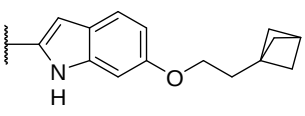
,

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
5

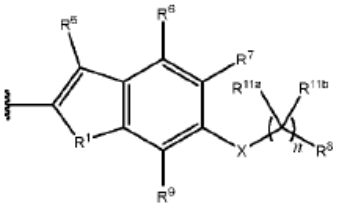
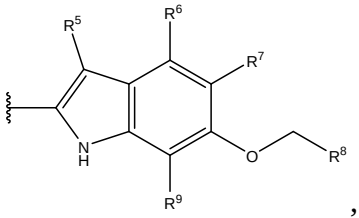
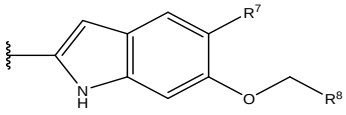
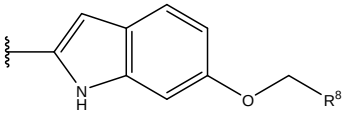
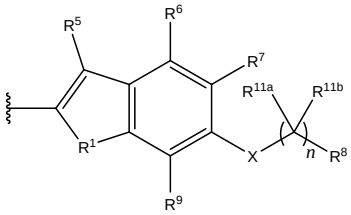
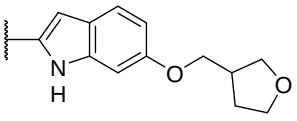
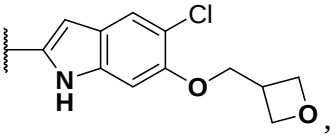
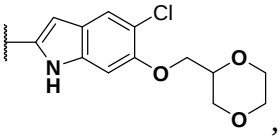
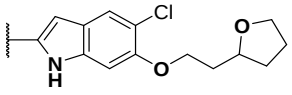
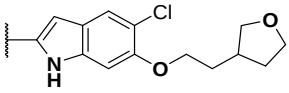

, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, y 
. Además, el resto representado por 
, puede seleccionarse del grupo que consiste en 
, 
, 
, 
, y 
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

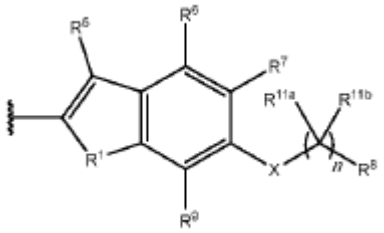
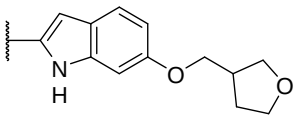
[0120] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto

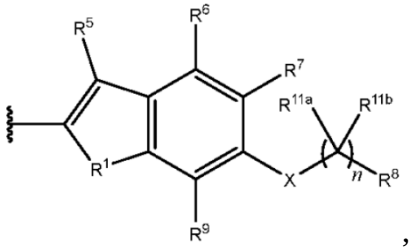
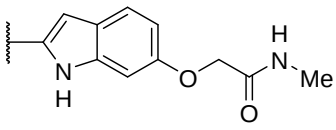
representado por  , es  ,  o  , en donde *n* 0 o 1; y R^8 es cicloalquiloC_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

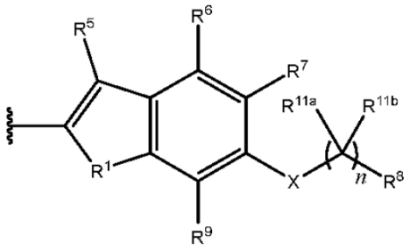
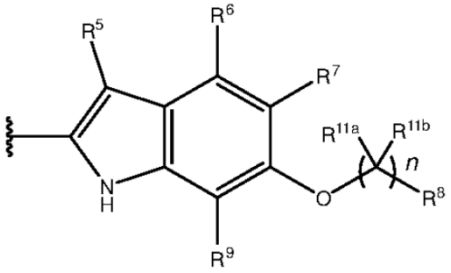
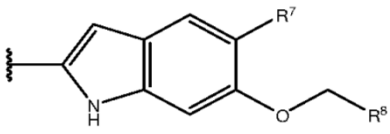
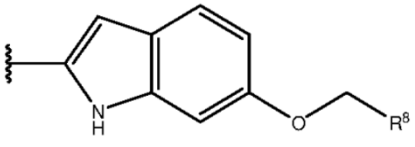
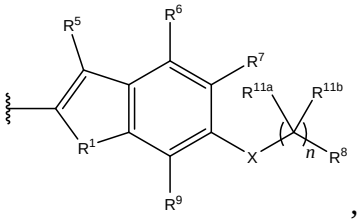
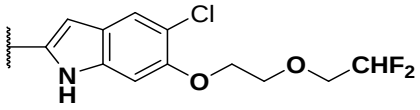
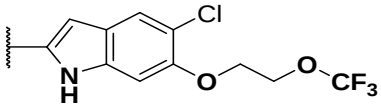
[0121] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un

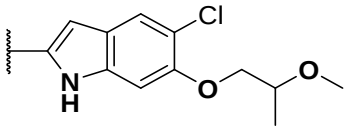
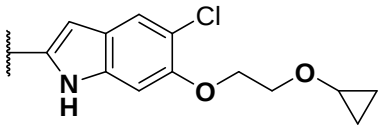
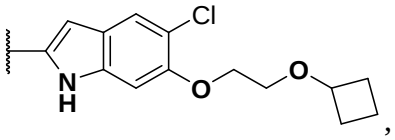
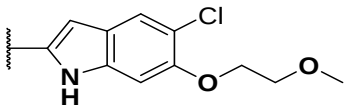
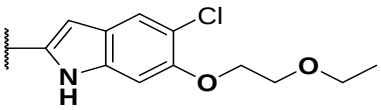
estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

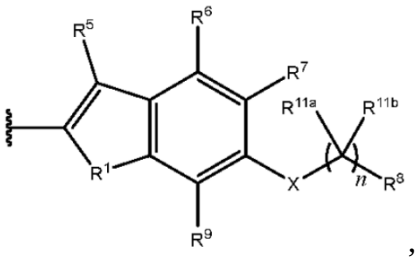
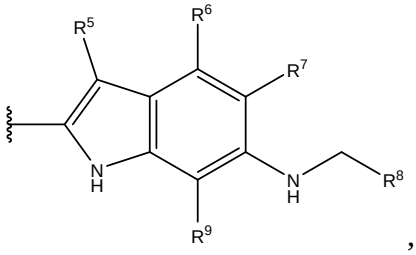
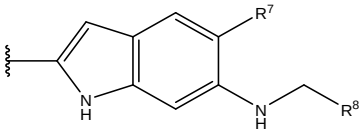
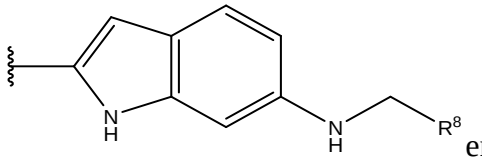
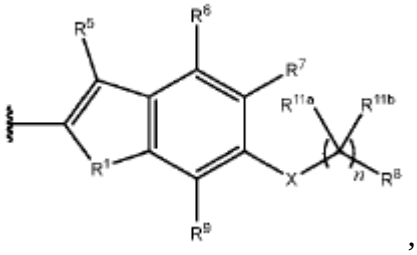
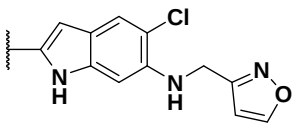
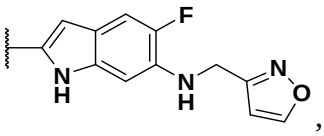
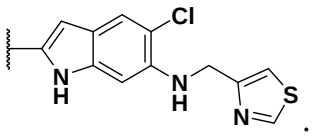
[0122] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  ,  o  , en donde R^8 es cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, el resto representado por  se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  , y  .

[0123] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  . En algunas variaciones, la modalidad también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

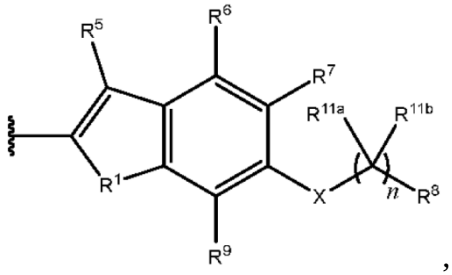
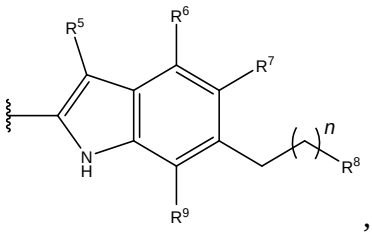
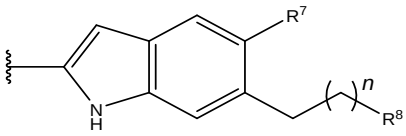
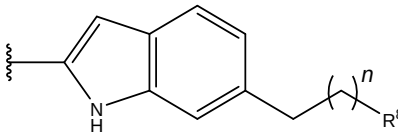
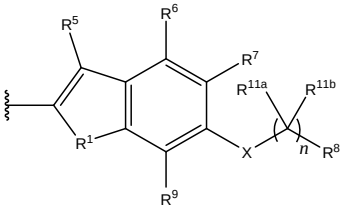
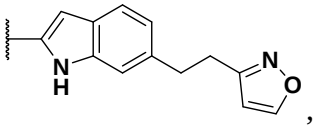
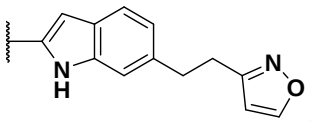
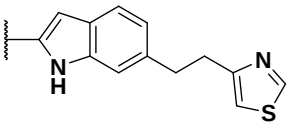
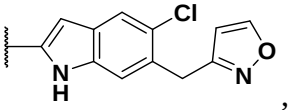
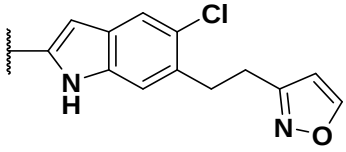
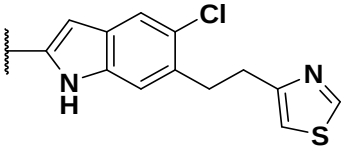
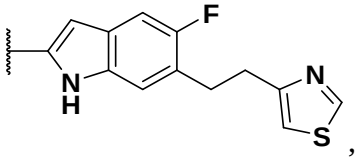
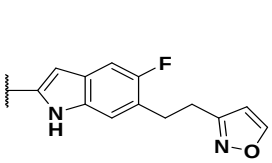
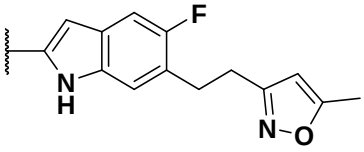
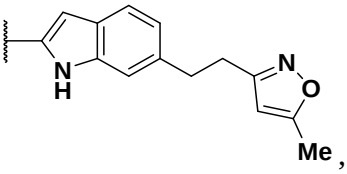
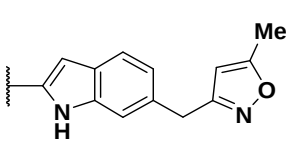
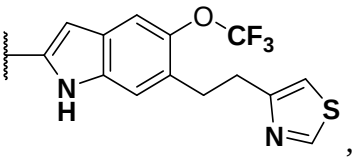
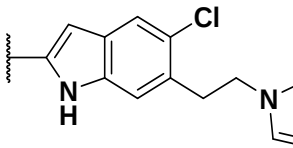
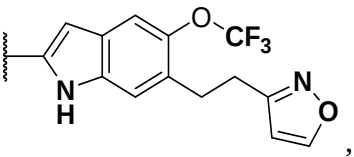
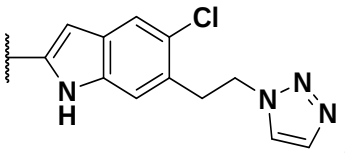
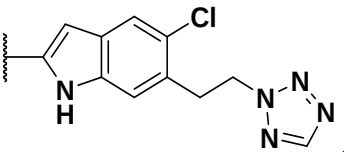
[0124] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  . En algunas variaciones, la modalidad también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

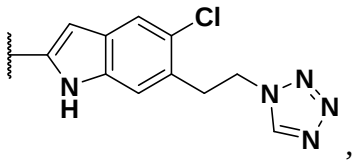
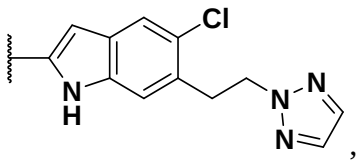
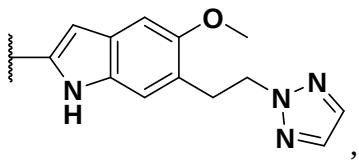
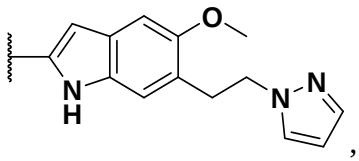
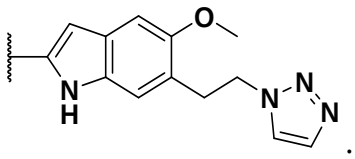
[0125] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  ,  o  donde *n* es 2; y R^8 es alcoxiC_{1-6}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,

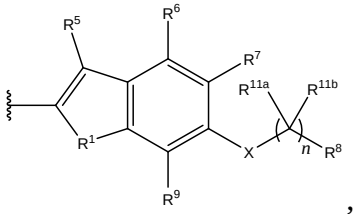
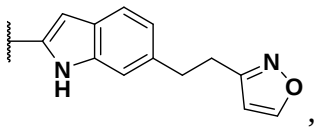
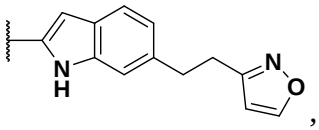
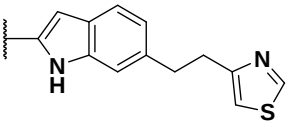
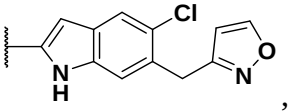
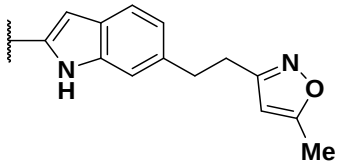
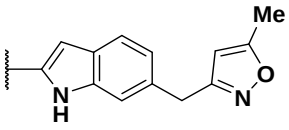




y  .

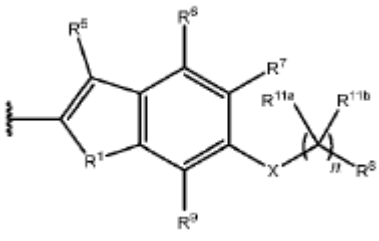
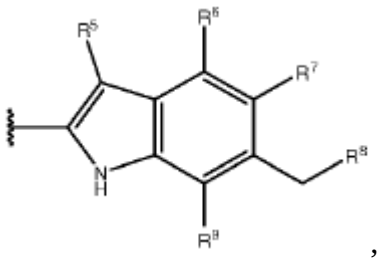
[0126] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  ,  o  en donde R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

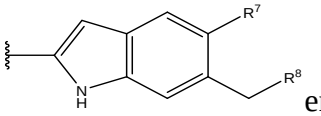
[0127] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto

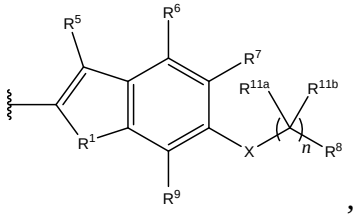
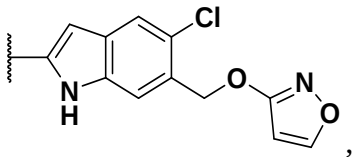
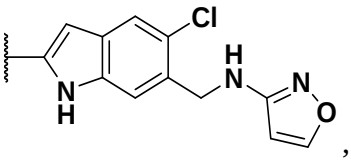
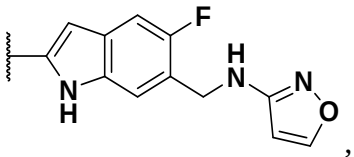
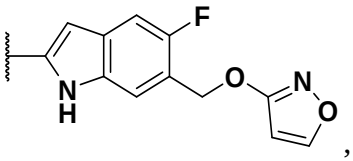
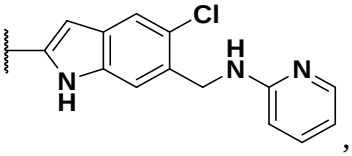
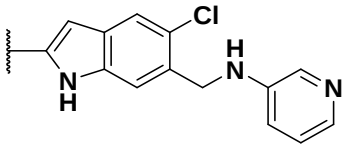
representado por  , es  ,  o  en donde *n* es 0 o 1, y R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros. En algunas modalidades, el resto representado por  se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , ,  , ,  ,  .

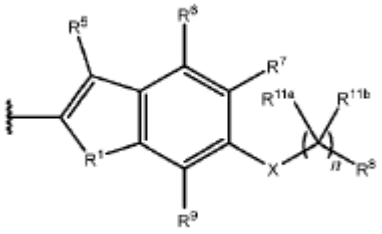
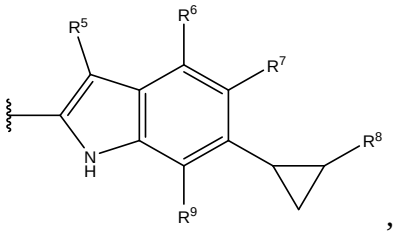
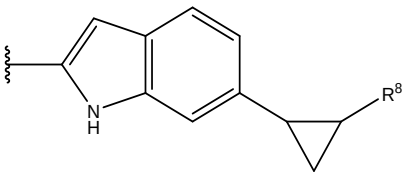






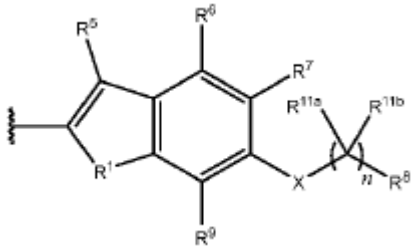
[0128] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , se selecciona del grupo que consiste en 




 . En algunas variaciones, la modalidad también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

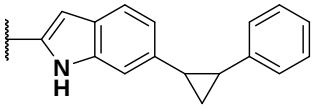
[0129] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , o

 en donde R^8 es -(R^x)-heteroarilo de 5-20 miembros); y R^x es -NH- u -O-.

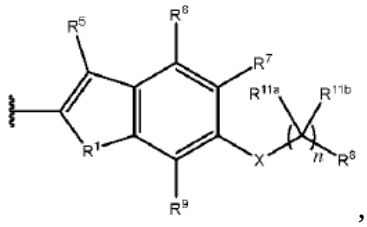
En algunas modalidades, el resto representado por  , se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  , y  .

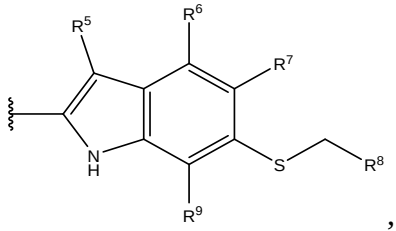
[0130] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por  , es  , o  en donde R^8 es ariloC_{6-20}. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por

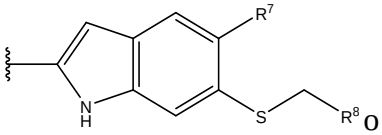


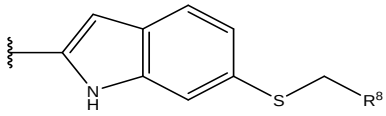
, es 

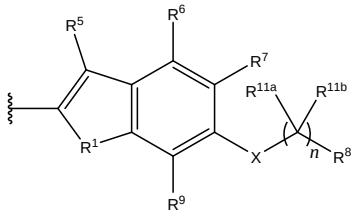
. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

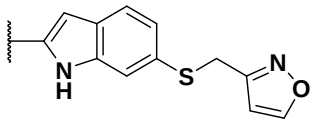
[0131] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por 

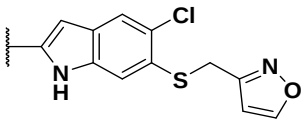
, es 

, 

o 

en donde R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el resto representado por 

, se selecciona del grupo que consiste en 

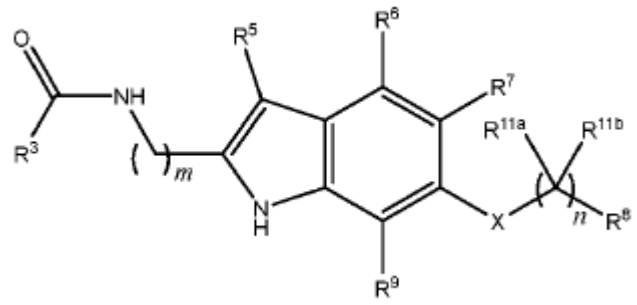
, y 

. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier

variación o modalidad de los mismos.

[0132] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -NH-, -O-, o -S-. En algunas modalidades, R^1 es -O-. En algunas modalidades, R^1 es -S-. En algunas modalidades, R^1 es -NH-. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0133] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), como un compuesto de fórmula (I-A):



(I-A),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b}, y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0134] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 1-4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1-2. En algunas variaciones, *m* es 1. En algunas modalidades, *m* es 2. En algunas modalidades, *m* es 3. En algunas modalidades, *m* es 4. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal

farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0135] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es un número entero de 0-4. En algunas modalidades, *n* es un número entero de 0-2. En algunas variaciones, *n* es 0. En algunas modalidades, *n* es 1. En algunas modalidades, *n* es 2. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0136] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 1-4, y *n* es un número entero de 0-4. En algunas modalidades, *m* es un número entero de 1-2, y *n* es un número entero de 0-2. En algunas variaciones, *m* es 1, y *n* es 0. En algunas modalidades, *m* es 1, y *n* es 1. En algunas modalidades, *m* es 1, y *n* es 2. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0137] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-. En algunas modalidades, X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-3})-. En algunas modalidades, X es -O-. En algunas modalidades, X es -S-. En algunas modalidades, X es -C(R^{12a})(R^{12b})-. En algunas modalidades, X es -N(H)-. En algunas modalidades, X es -N(alquiloC_{1-3})-. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0138] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, X es

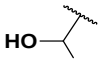
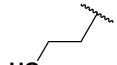
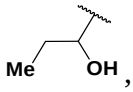
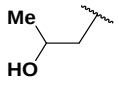
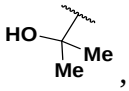
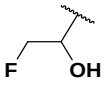
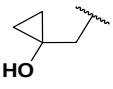
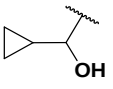
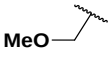
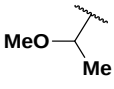
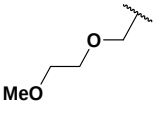
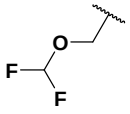
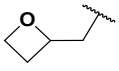
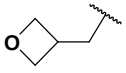
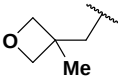
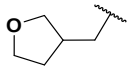
-CH_2-, -CH(alquiloC_{1-6})-, o -C(alquiloC_{1-6})$_2$-. En algunas modalidades, X es -CH_2-, -CH(alquiloC_{1-3})-, o -C(alquiloC_{1-3})$_2$-. En algunas modalidades, X es -CH_2-. En algunas modalidades, X es -$CH(CH_3)$-. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0139] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, X es -$N(R^{12})$-. En algunas modalidades, X es -NH-. En algunas modalidades, X es -NMe-. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

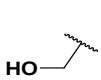
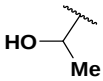
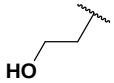
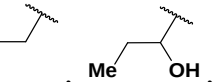
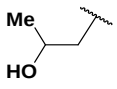
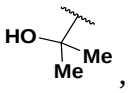
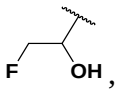
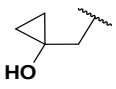
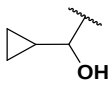
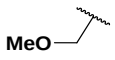
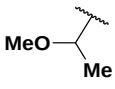
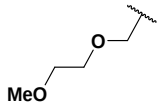
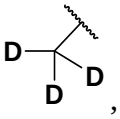
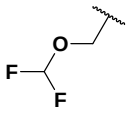
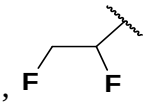
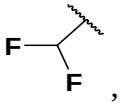
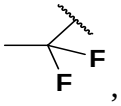
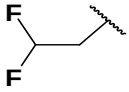
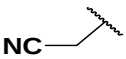
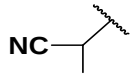
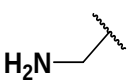
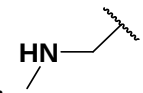
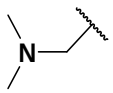
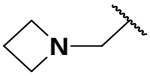
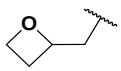
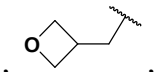
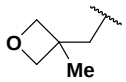
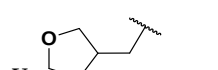
[0140] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0141] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es alquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es metilo, etilo, o isopropilo. En algunas modalidades, R^3 es metilo. En algunas modalidades, R^3 es etilo. En algunas modalidades, R^3 es isopropilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un

estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos. En algunas modalidades, R^3 se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  , y  .

[0142] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o (IA), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es alquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, o cicloalquiloC_{3-10}, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquiloC_{3-10}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6}. En algunas modalidades, R^3 es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, -O-haloalquiloC_{1-3}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-3}), -N(alquiloC_{1-3})$_2$, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC_{3-6}, en donde el alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC_{3-6}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es -OH, halo, alcoxiC_{1-3}, heterociclilo de 4-6 miembros, o cicloalquiloC_{3-6}, en donde el alcoxiC_{1-3}, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC_{3-6}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3} o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

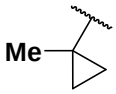
[0143] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es alquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es D, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, -

C(O)NH(alquiloC$_{1-6}$), - C(O)N(alquiloC$_{1-6}$)$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-20 miembros, cicloalquiloC$_{3-10}$, u -O-cicloalquiloC$_{3-10}$, en donde el alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC$_{3-10}$, u -O-cicloalquiloC$_{3-10}$ de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC$_{1-6}$, o alcoxiC$_{1-6}$. En algunas modalidades, R^3 es alquiloC$_{1-3}$, opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es D, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC$_{1-3}$, alcoxiC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, -O-haloalquiloC$_{1-3}$, -NH$_2$, -NH(alquiloC$_{1-3}$), -N(alquiloC$_{1-3}$)$_2$, -C(O)NH$_2$, - C(O)NH(alquiloC$_{1-3}$), - C(O)N(alquiloC$_{1-3}$)$_2$, heterociclilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquiloC$_{3-6}$u -O-C cicloalquilo$_{3-6}$, en donde el alquiloC$_{1-3}$, alcoxiC$_{1-3}$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC$_{3-10}$, u -O-C cicloalquilo$_{3-10}$de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC$_{1-3}$o alcoxiC$_{1-3}$. En algunas modalidades, R^3 es alquiloC$_{1-3}$, opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es -OH, halo, alcoxiC$_{1-3}$, heterociclilo de 4-6 miembros, o cicloalquiloC$_{3-6}$, en donde el alcoxiC$_{1-3}$, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC$_{3-6}$ de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más de R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC$_{1-3}$ o alcoxiC$_{1-3}$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y .

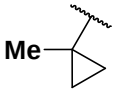
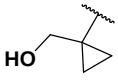
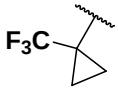
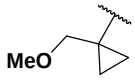
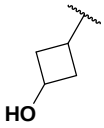
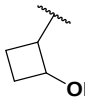
[0144] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es alcoxiC$_{1-6}$, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es alcoxiC$_{1-3}$. En algunas modalidades, R^3 es metoxi, etoxi, o isopropoxi. En algunas modalidades, R^3 es metoxi. En algunas modalidades, R^3 es etoxi. En algunas modalidades, R^3 es isopropoxi.

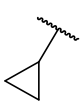
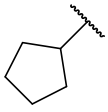
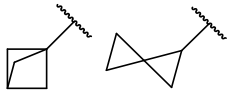
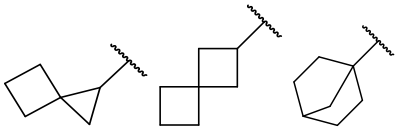
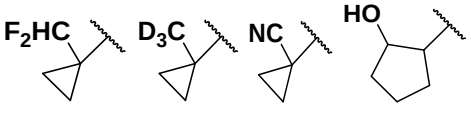
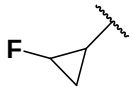
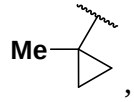
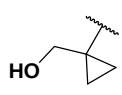
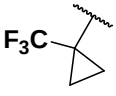
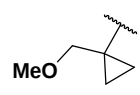
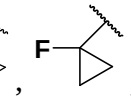
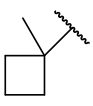
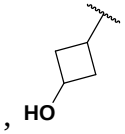
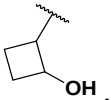
[0145] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es -C(O)

alquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es -C(O) alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es -C(O)metilo o -C(O)metiletilo. En algunas modalidades, R^3 es -C(O)metilo.

[0146] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es cicloalquiloC_{3-10} opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es alquiloC_{1-3}, o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquiloC_{3-6}opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas modalidades, R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es halo. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquiloC_{3-6}opcionalmente sustituido con uno o más Br, Cl, I o F. En algunas modalidades, R^3 es ciclopropilo, opcionalmente sustituido con uno o más Br, Cl, I o F. En algunas modalidades, R^3 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0147] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es cicloalquiloC_{3-10}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, o cicloalquiloC_{3-10}, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquiloC_{3-10}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6}. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquiloC_{3-6}, opcionalmente

sustituido con uno o más R^a; R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, -O-haloalquiloC_{1-3}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-3}), -N(alquiloC_{1-3})$_2$, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC_{3-6}, en donde el alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC_{3-6}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquiloC_{3-6}opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es cicloalquiloC_{3-6}opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

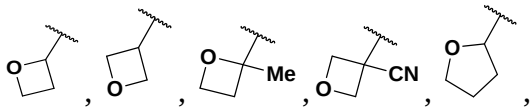
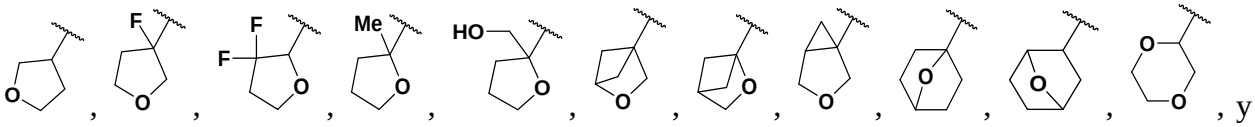
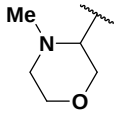
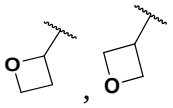
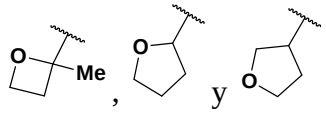
[0148] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halo, alquiloC_{1-3}, o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más D, -OH o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

[0149] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o

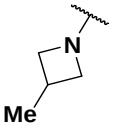
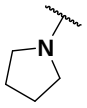
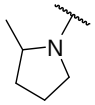
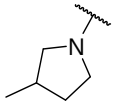
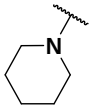
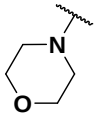
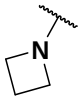
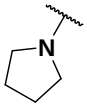
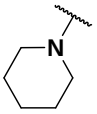
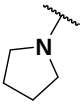
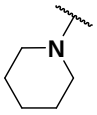
tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es $-N(R^4)_2$, y cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^3 es $-N(R^4)_2$, y cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, R^3 es $-N(R^4)_2$, y cada R^4 es independientemente H o alquiloC_{1-3}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

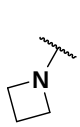
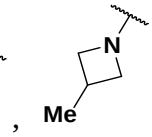
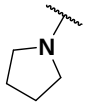
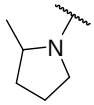
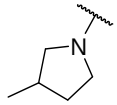
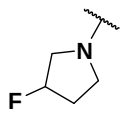
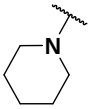
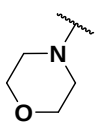
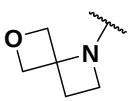
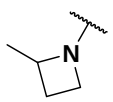
[0150] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, R^a es halo, alquiloC_{1-3}, o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3}, o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es azetidina, pirrolidina o piperidina, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3}o haloalquiloC_{1-3}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

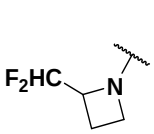
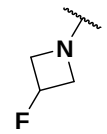
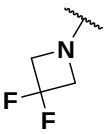
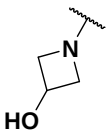
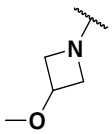
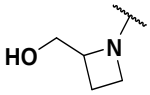
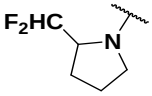
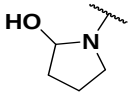
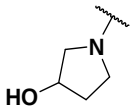
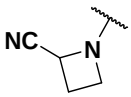
[0151] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, o cicloalquiloC_{3-10}, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6} o alcoxiC_{1-6}. En algunas

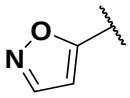
modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, -O-haloalquiloC_{1-3}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-3}), -N(alquiloC_{1-3})$_2$, heterociclilo de 4-6 miembros, o cicloalquiloC_{3-6}, en donde el alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC_{3-6} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3} o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es, independientemente en cada aparición, -CN, halo o alquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es OH. En algunas modalidades, R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más -CN, halo o alquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH. En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas modalidades, R^3 se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  , y .

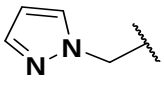
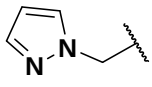
[0152] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es -N(R^4)$_2$, y ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6},

haloalquiloC$_{1-6}$, o cicloalquiloC$_{3-10}$. En algunas modalidades, R^3 es -N(R^4)$_2$, y ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-10}$. En algunas modalidades, R^3 es -N(R^4)$_2$, y ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es halo, alquiloC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$. En algunas modalidades, R^3 es -N(R^4)$_2$, y ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC$_{1-3}$, o haloalquiloC$_{1-3}$. En algunas modalidades, R^3 se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, R^3 se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  , y  . En algunas modalidades, R^3 es  . En algunas modalidades, R^{3}es  . En algunas modalidades, R^{3}es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0153] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es -N(R^4)$_2$, y ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es OH, CN, halo, alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, o cicloalquiloC$_{3-10}$; y el alquiloC$_{1-6}$ o R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH. En algunas modalidades, R^3 se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

[0154] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a, en donde cuandoR^3 es heteroarilo de 6-10 miembros, el heteroarilo de 6-10 miembros no está sustituido. En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, R^3 es  .

[0155] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^3 es -alquiloC_{1-6}(heteroarilo de 5-20 miembros), opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es -alquiloC_{1-6}(heteroarilo de 5 miembros), opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^3 es -alquiloC_{1-6}(heteroaromático de 5 miembros). En algunas modalidades, R^3 es  ,  .

[0156] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, tioalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, haloalquiloC_{1-6}, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo o CN. En algunas modalidades, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, tioalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, haloalquiloC_{1-3}o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo o CN.

[0157] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en

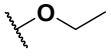
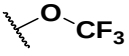
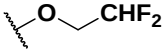
donde el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H. En algunas modalidades, uno de R^5 y R^7 es H, y el otro de R^5 y R^7 es independientemente halo, alquiloC_{1-3}o haloalquiloC_{1-3}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0158] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo. En algunas modalidades, R^6 y R^9 es cada uno independientemente H, F, o Cl. En algunas modalidades, R^6 y R^9 son cada uno independientemente H. En algunas modalidades, R^6 y R^9 son cada uno independientemente halo. En algunas modalidades, R^6 y R^9 son cada uno independientemente F, o Cl. En algunas modalidades, uno de R^6 y R^9 es H, y el otro de R^6 y R^9 es halo. En algunas modalidades, uno de R^6 y R^9 es H, y el otro de R^6 y R^9 es F o Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

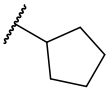
[0159] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros, o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6},

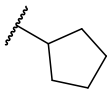
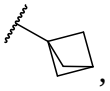
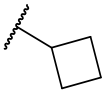
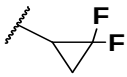
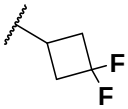
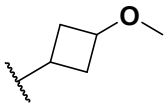
ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

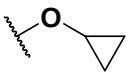
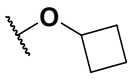
[0160] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$. En algunas modalidades, R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$, y cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$, y cada R^4 es independientemente H o alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^8 es $-C(O)NH_2$, C(O)NHMe, o $C(O)NMe_2$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

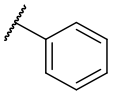
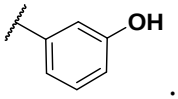
[0161] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^8 es alcoxiC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^8 es alcoxiC_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es halo. En algunas modalidades, cada R^8es alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^8 es alcoxiC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es halo. En algunas modalidades, R^8 se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  , y  .

[0162] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^8 es cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es cicloalquiloC_{3-10}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, R^8 es cicloalquiloC_{3-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En

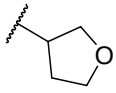
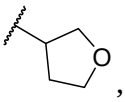
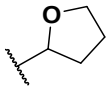
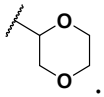
algunas modalidades, R^8 se selecciona dentro del grupo que consiste en  , y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

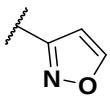
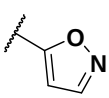
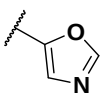
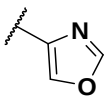
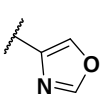
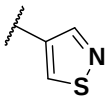
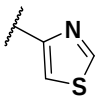
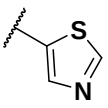
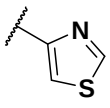
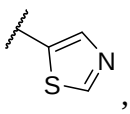
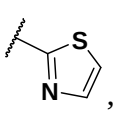
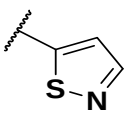
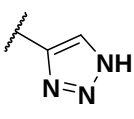
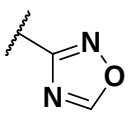
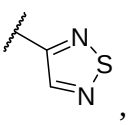
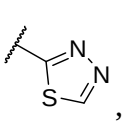
[0163] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^8 es cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es cicloalquiloC_{3-10}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, R^8 es cicloalquiloC_{3-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-3} o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

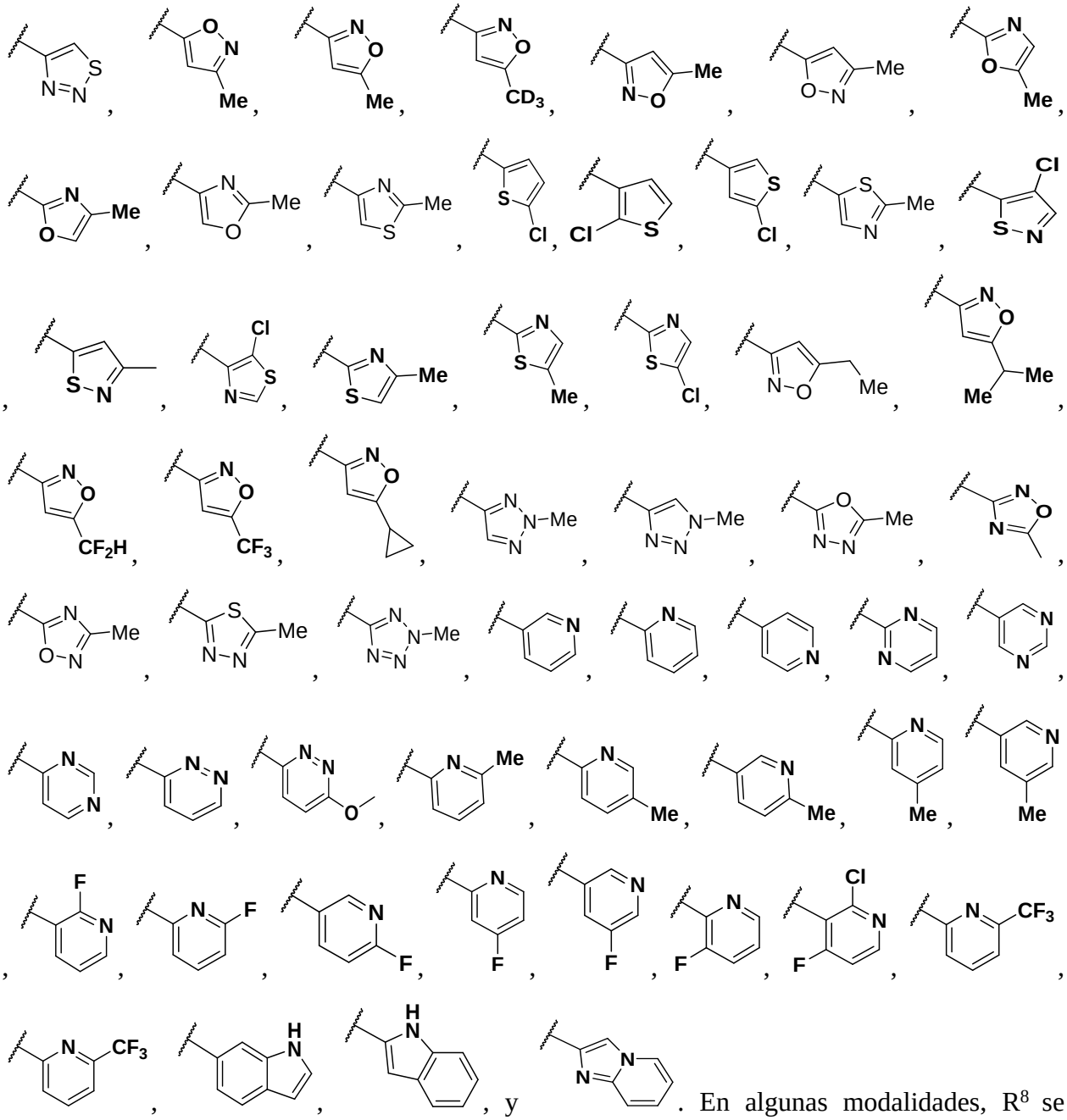
[0164] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^8 es -O-cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es -O-cicloalquiloC_{3-10}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a. En algunas modalidades, R^8 es -O-cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, R^8 se selecciona del grupo que consiste en  o  .

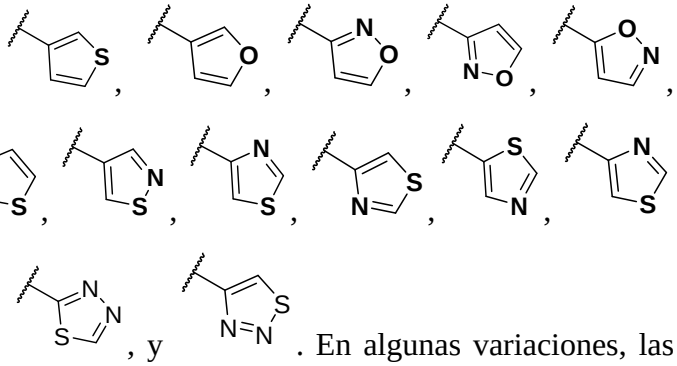
[0165] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^8 es ariloC_{6-12}. En algunas modalidades, R^8 es ariloC_{6-12}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es ariloC_{6-12}, opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En algunas modalidades, R^8 se selecciona del grupo que consiste en  y  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero

del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0166] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^8 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, R^8 es heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, R^8 es heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es  . En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos. En algunas modalidades, R^8 se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  , y  .

[0167] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros. En algunas modalidades, R^8 es heteroarilo de 5-20 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a, y R^a es OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 es heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^8 se selecciona dentro del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



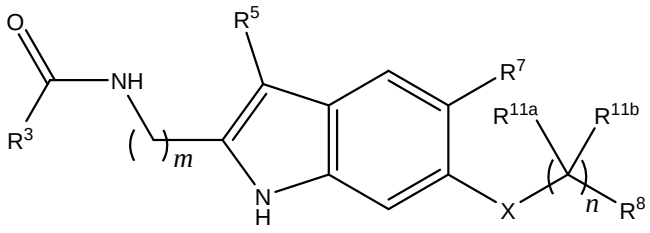
. En algunas modalidades, R^8 se selecciona dentro del grupo que consiste en  . En algunas variaciones, las

modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0168] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^{11a} y R^{11b}son cada uno, independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^{11a} y R^{11b} son cada uno, independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^{11a} y R^{11b} son cada uno, independientemente en cada aparición, H. En algunas modalidades, uno de R^{11a} y R^{11b} es H, y el otro de R^{11a} y R^{11b} es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, uno de R^{11a} y R^{11b} es H, y el otro de R^{11a} y R^{11b} es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0169] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) o (IA), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es 1; uno de R^{11a} y R^{11b} es H, o alquiloC_{1-6}; y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, *n* es 1; uno de R^{11a} y R^{11b} es H, o alquiloC_{1-3}; y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, *n* es 1; uno de R^{11a} y R^{11b} es H, o alquiloC_{1-6}; y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un ciclopropilo. En algunas modalidades, *n* es 1; uno de R^{11a} y R^{11b} es H; y el otro de R^{11a}y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar ciclopropilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0170] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I) o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A1):



(I-A1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^3, R^5, R^7, R^8, R^{11a}, R^{11b}, y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^3, R^5, R^7, R^8, R^{11a}, R^{11b}, y X de fórmula (I-A1) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0171] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^5 y R^7son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 está cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^5 y R^7 son cada uno independientemente H. En algunas modalidades, uno de R^5 y R^7 es H, y el otro de R^5 y R^7 es independientemente halo, alquiloC_{1-3}o haloalquiloC_{1-3}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0172] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier

variación o modalidad de los mismos.

[0173] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es H, y R^7 es halo. En algunas modalidades, R^5 es H, y R^7 es F. En algunas modalidades, R^5 es H, y R^7 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0174] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es H, y R^7 es alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 es H, y R^7 es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^5 es H, y R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^5 es H, y R^7 es etilo. En algunas modalidades, R^5 es H, y R^7 es isopropilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

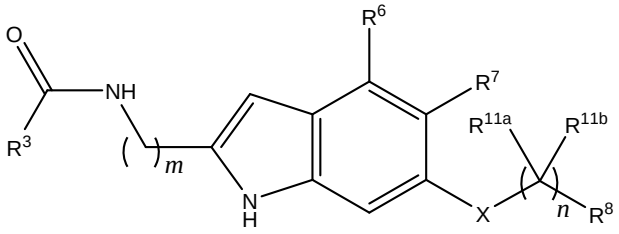
[0175] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es H, y R^7 es haloalquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 es H, y R^7 es haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^5 es H, y R^7 es CF_3. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0176] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es halo, y R^7 es H. En algunas modalidades, R^5 es F, y R^7 es H. En algunas modalidades, R^5 es Cl, y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada

en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0177] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alquiloC_{1-6}, y R^7 es H. En algunas modalidades, R^5 es alquiloC_{1-3}, y R^7 es H. En algunas modalidades, R^5 es metilo, y R^7 es H. En algunas modalidades, R^5 es etilo, y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0178] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I) o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A2):



(I-A2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11a}, R^{11b}, y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^3, R^6, R^7, R^8, R^{11a}, R^{11b}, y X de fórmula (I-A2) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0179] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 es H, o halo; y R^7 es H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^6 es H, o halo; y R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^7 está opcionalmente sustituido con

uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^6 es H, o halo; y R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^6 es H, o halo; y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0180] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 es H; y R^7 es H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^6 es H; y R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^6 es H; y R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^6 es H; y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0181] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 es halo; y R^7 es H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^6 es halo; y R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^6 es halo; y R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^6 es halo; y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0182] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto

de fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0183] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 es H, y R^7 es halo. En algunas modalidades, R^6 es H, y R^7 es F. En algunas modalidades, R^6 es H, y R^7 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

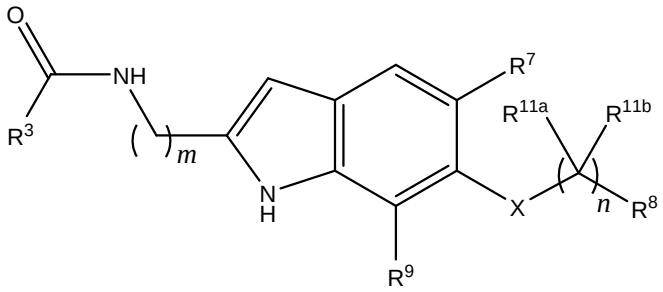
[0184] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 es H, y R^7 es alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^6 es H, y R^7 es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^6 es H, y R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^6 es H, y R^7 es etilo. En algunas modalidades, R^6 es H, y R^7 es isopropilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0185] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 es H, y R^7 es haloalquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^6 es H, y R^7 es haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^6 es H, y R^7 es CF_3. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0186] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 es halo, y R^7 es H. En algunas modalidades, R^6 es F, y R^7 es H. En algunas modalidades, R^6 es Cl, y R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0187] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^6 y R^7 son cada uno halo. En algunas modalidades, R^6 es F y R^7 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0188] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I) o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A3):



(I-A3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^3, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b}, y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^3, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b}, y X de fórmula (I-A3) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0189] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente

aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; y R^9 es H, o halo. En algunas modalidades, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; y R^9 es H, o halo. En algunas modalidades, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, o haloalquiloC_{1-3}; y R^9 es H, o halo. En algunas modalidades, R^7 es H; y R^9 es H, o halo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0190] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6}de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}o haloalquiloC_{1-3}; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es H; y R^9 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad del mismo.

[0191] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; y R^9 es halo. En algunas modalidades, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; y R^9 es halo. En algunas modalidades, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, o haloalquiloC_{1-3}; y R^9 es halo. En algunas modalidades, R^7 es H; y R^9 es halo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada

en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0192] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 y R^9 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0193] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es halo; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es F; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es Cl; y R^9 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0194] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es alquiloC_{1-6}; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es alquiloC_{1-3}; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es metilo; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es etilo; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es isopropilo; y R^9 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

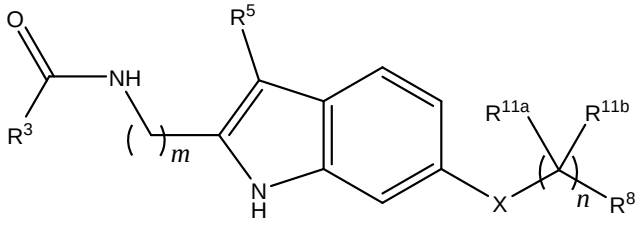
[0195] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es haloalquiloC_{1-6}; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es haloalquiloC_{1-3}; y R^9 es H. En algunas modalidades, R^7 es CF_3; y R^9 es H. En algunas

variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0196] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 y R^9 son cada uno halo. En algunas modalidades, R^7 es Cl y R^9 es F. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0197] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es H; y R^9 es halo. En algunas modalidades, R^7 es H; y R^9 es F. En algunas modalidades, R^7 es H; y R^9 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0198] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I) o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A4):



(I-A4),

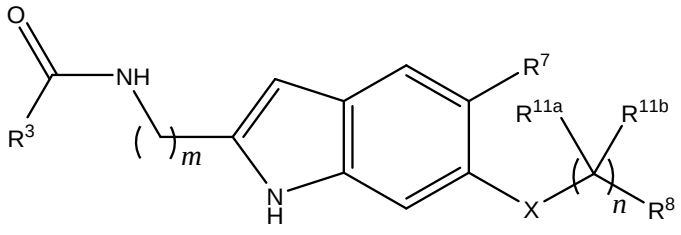
o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^3, R^5, R^8, R^{11a}, R^{11b}, y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^3, R^5, R^8, R^{11a}, R^{11b}, y X de fórmula (I-A4) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0199] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0200] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^5 es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0201] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A4), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^5 es halo. En algunas modalidades, R^5 es F. En algunas modalidades, R^5 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0202] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A5):



(I-A5),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^2, R^3, R^7, R^8, R^{10}, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen para un

compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^2, R^3, R^7, R^8, R^{10}, R^{11a}, R^{11b}, y X de fórmula (I-A5) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0203] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A5), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10} o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN. En algunas modalidades, R^7 es H, halo, alquiloC_{1-3}, o haloalquiloC_{1-3}. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0204] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), tal como un compuesto de fórmula (I-A5), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

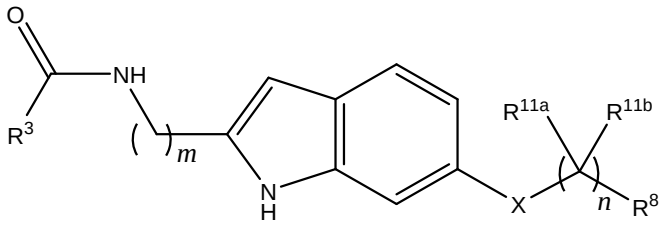
[0205] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A5), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es halo. En algunas modalidades, R^7 es F. En algunas modalidades, R^7 es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0206] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de

fórmula (I-A5), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^7 es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^7 es metilo. En algunas modalidades, R^7 es etilo. En algunas modalidades, R^7 es isopropilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0207] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A5), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^7 es haloalquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^7 es haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^7 es CF_3. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

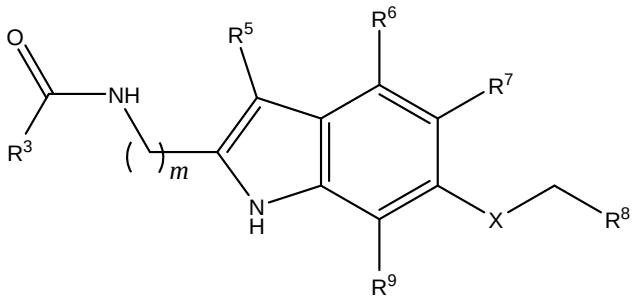
[0208] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-A6):



(I-A6),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^3, R^8, R^{10}, R^{11a}, R^{11b}, y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^3, R^8, R^{10}, R^{11a}, R^{11b}, y X de fórmula (I-A6) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

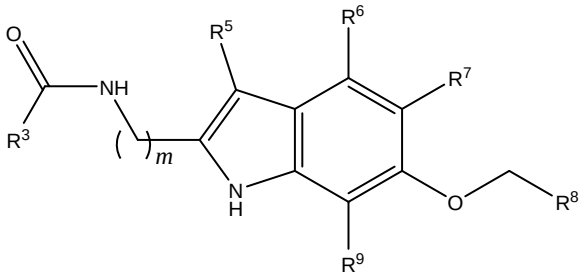
[0209] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-B):



(I-B),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, y X de fórmula (I-B) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

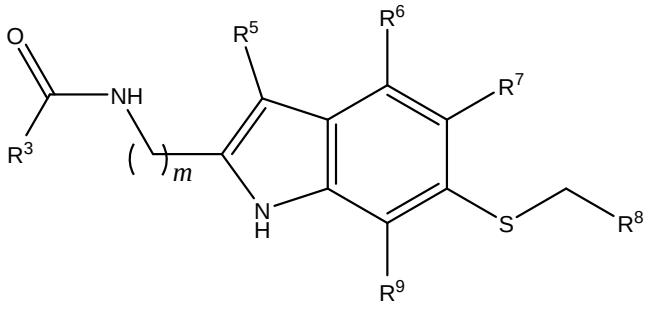
[0210] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-B1):



(I-B1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9, son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 de fórmula (I-B1) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

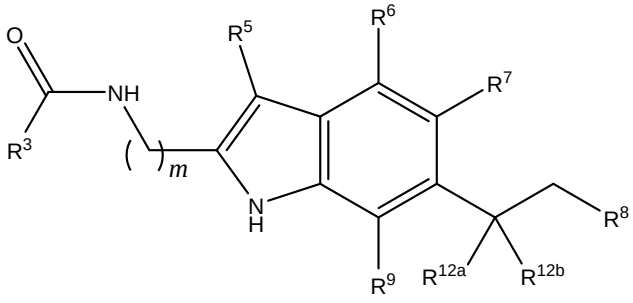
[0211] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-B2):



(I-B2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 de fórmula (I-B2) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0212] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-B3):



(I-B3),

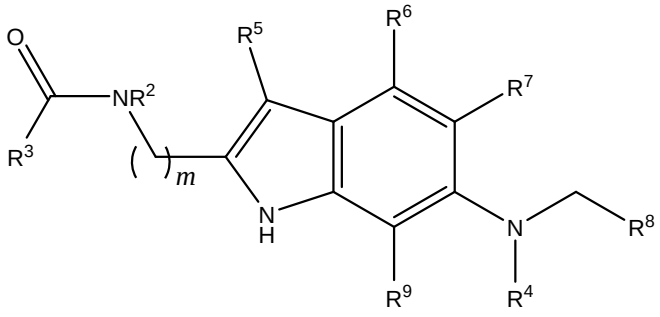
o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9, son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 de fórmula (I-B3) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0213] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-B), tal como un compuesto de fórmula (I-B3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un

estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0214] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-B), como un compuesto de fórmula (I-B3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H. En algunas modalidades, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro de R^{12a} y R^{12b} es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, y el otro de R^{12a} y R^{12b} es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0215] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-B4):



(I-B4),

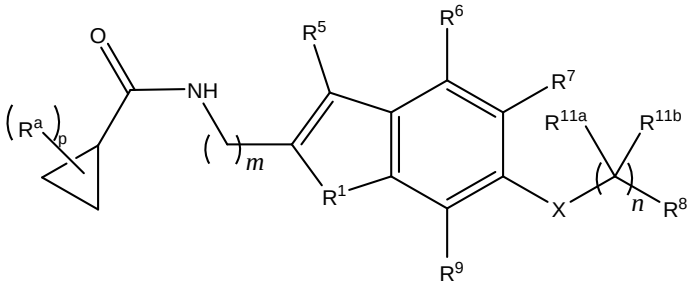
o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 son como se definen en otra parte de la presente. En algunas variaciones, *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 de fórmula (I-B4) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0216] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-B), tal como un compuesto de fórmula (I-B4), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es H. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula

aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0217] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-B), como un compuesto de fórmula (I-B4), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^4 es alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, R^4 es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^4 es CH_3. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0218] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), como un compuesto de fórmula (I-C):

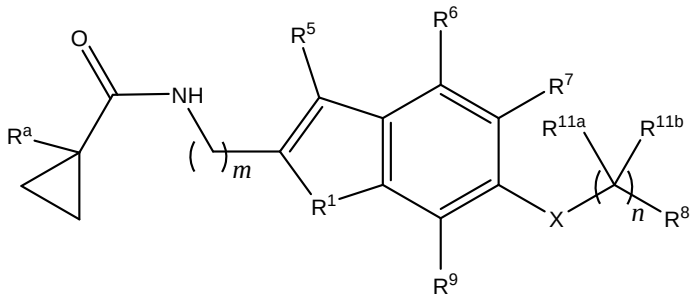


(I-C),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^a, R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y *p* es un número entero de 0 a 5. En algunas variaciones, *m*, *n*, R^a, R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X de fórmula (I-C) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad del mismo.

[0219] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), tal como un compuesto de fórmula (I-C), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *p* es 0 o 1. En algunas modalidades, *p* es 0. En algunas modalidades, *p* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0220] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), o (I-C), como un compuesto de fórmula (I-C1):

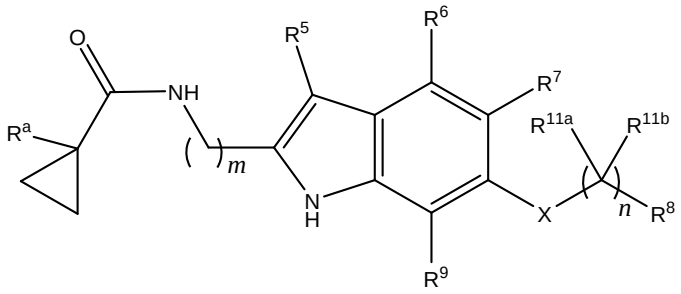


(I-C1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^a, R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^a, R^1, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11a}, R^{11b} y X de fórmula (I-C1) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0221] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I-C), como un compuesto de fórmula (I-C1), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^1 es -NH-. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

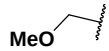
[0222] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-C), como un compuesto de fórmula (I-C2):



(I-C2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b}, y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X de

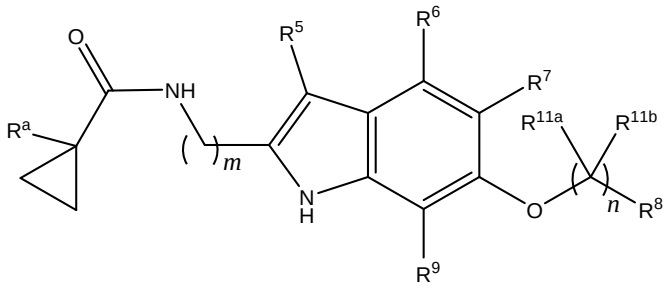
fórmula (I-C2) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0223] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-C), como un compuesto de fórmula (I-C2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^a es -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, R^a es -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, R^a es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, R^a es CH_3, o CF_3. En algunas modalidades, R^a es CH_3. En algunas modalidades, R^a es halo. En algunas modalidades, R^a es Br, Cl, F o I. En algunas modalidades, R^a es Cl. En algunas modalidades, R^a es F. En algunas modalidades, R^a es Br. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-C), como un compuesto de fórmula (I-C2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, R^a es -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquiloC_{3-10}, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6} o alcoxiC_{1-6}. En algunas modalidades, R^a es -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, -O-haloalquiloC_{1-3}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-6 miembros, o cicloalquiloC_{3-6}, en donde el alquiloC_{1-3}, alcoxiC_{1-3}, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquiloC_{3-6} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3} o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^a es -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, o alcoxiC_{1-3}. En algunas modalidades, R^a se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  , y .

[0224] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-C), como un compuesto de fórmula (I-C2), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-. En algunas modalidades, X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-3})-. En algunas modalidades, X es -O-. En algunas modalidades, X es -S-. En algunas modalidades, X es -NH-. En

algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0225] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), (I-A), o (I-C), como un compuesto de fórmula (I-C3):



(I-C3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a} y R^{11b} son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} de fórmula (I-C3) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

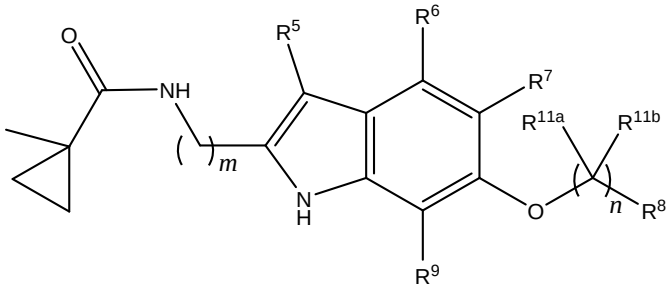
[0226] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-C), como un compuesto de fórmula (I-C2) o (I-C3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, X es -O-, y R^a es alquiloC_{1-6}. En algunas modalidades, X es -O-, y R^a es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, X es -O-, y R^a es metilo. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0227] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-C), como un compuesto de fórmula (I-C2) o (I-C3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, X es -O-, y R^a es halo. En algunas modalidades, X es -O- y R^a es Br, Cl, F o I. En algunas modalidades, X es -O- y R^a es F. En algunas modalidades, X es -O- y R^a es Cl. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal

como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0228] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), (I-A) o (I-C), tal como un compuesto de fórmula (I-C2) o (I-C3), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, X es -O-, y R^a es -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, o alcoxiC_{1-6}. En algunas modalidades, X es -O-, y R^a es -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, o alcoxiC_{1-3}.

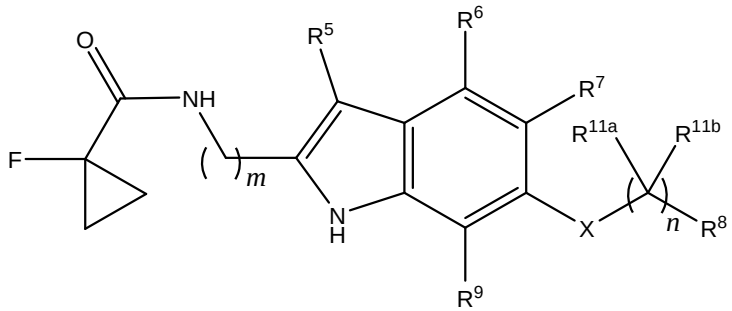
[0229] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-C4):



(I-C4),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} de fórmula (I-C4) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

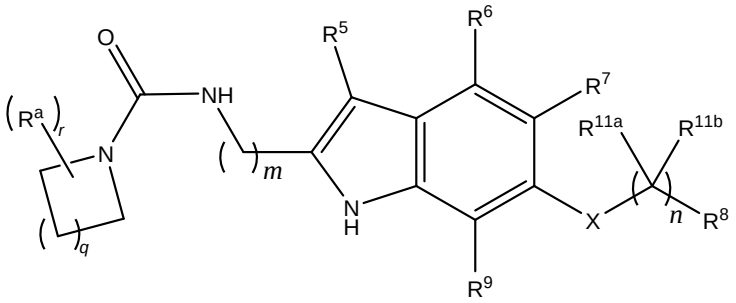
[0230] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-C5):



(I-C5),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} de fórmula (I-C5) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0231] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), o (I-A), como un compuesto de fórmula (I-D):

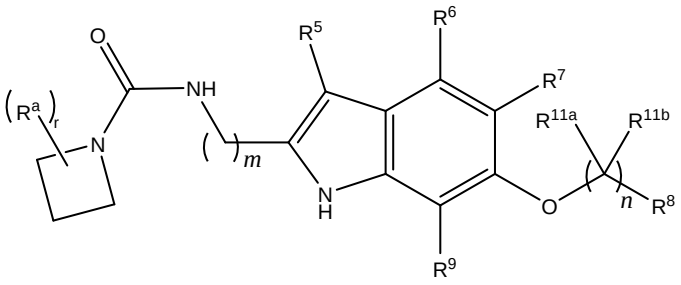


(I-D),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, *q*, *r*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} Y X son como se define para un compuesto de fórmula (I); *q* es un número entero de 1-7; y *r* es un número entero de 0-18. En algunas variaciones, *m*, *n*, *q*, *r*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X de fórmula (I-D) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0232] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), tal como un compuesto de fórmula (I-D), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *q* es un número entero de 1 a 3. En algunas modalidades, *q* es 1. En algunas modalidades, *q* es 2. En algunas modalidades, *q* es 3. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

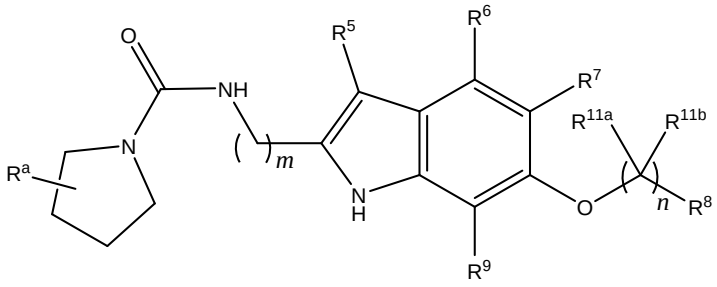
[0233] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-D), como un compuesto de fórmula (I-D1):



(I-D1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y *r* es un número entero de 0 a 6. En algunas variaciones, *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} de fórmula (I-D1) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad del mismo.

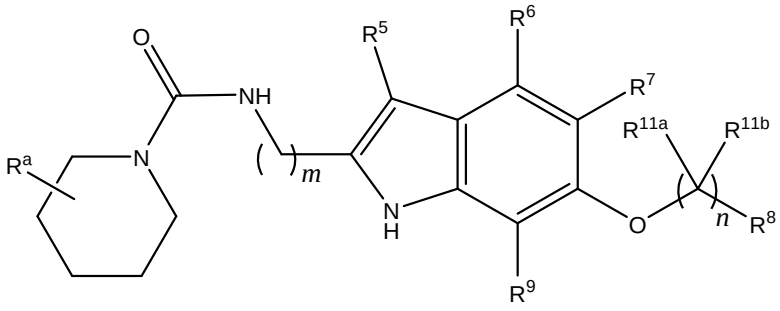
[0234] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-D), como un compuesto de fórmula (I-D2):



(I-D2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y *r* es un número entero de 0 a 8. En algunas variaciones, *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} de fórmula (I-D2) son como se definen para un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad del mismo.

[0235] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-D), como un compuesto de fórmula (I-D3):

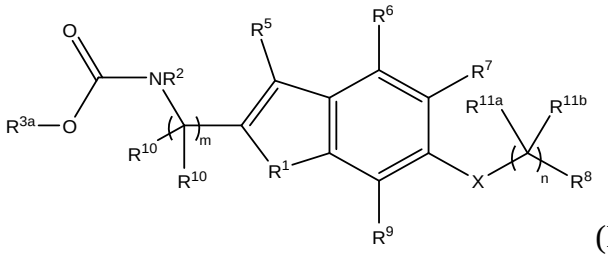


(I-D3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} son como se definen para un compuesto de fórmula (I) y *r* es un número entero de 0 a 10. En algunas variaciones, *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} de fórmula (I-D3) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

En algunas variaciones, *m*, *n*, R^a, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, y R^{11b} de fórmula (I-D3) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

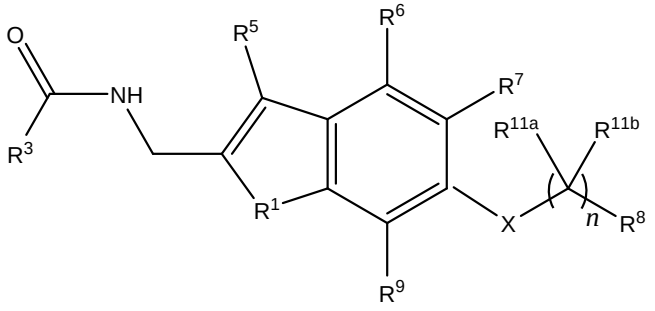
[0236] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (II), como un compuesto de fórmula (I-D1):



(II-D1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11a} y R^{11b} son como se definen para un compuesto de fórmula (I) y R^{3a} es alquiloC_{1-6}.

[0237] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), como un compuesto de fórmula (I-E):

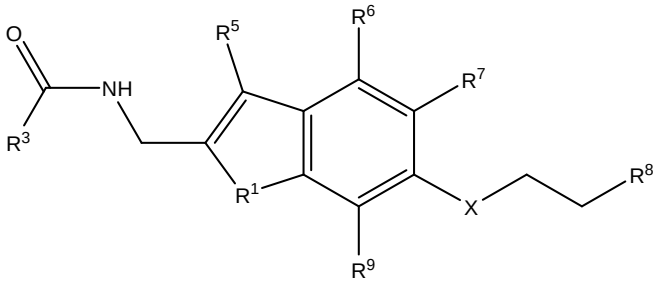


(I-E),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen en otras partes de la presente. En algunas variaciones, *m*, *n*, R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X de fórmula (I-E) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0238] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), tal como un compuesto de fórmula (I-E), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *n* es un número entero de 0 a 4. En algunas modalidades, *n* es 0. En algunas modalidades, *n* es 1. En algunas modalidades, *n* es 2. En algunas modalidades, *n* es 3. En algunas modalidades, *n* es 4. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0239] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (I-E), como un compuesto de fórmula (I-E1):

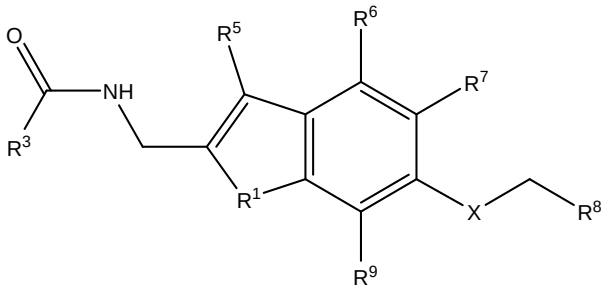


(I-E1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X son como se definen en otra parte de la

presente. En algunas variaciones, *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X de fórmula (I-E1) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

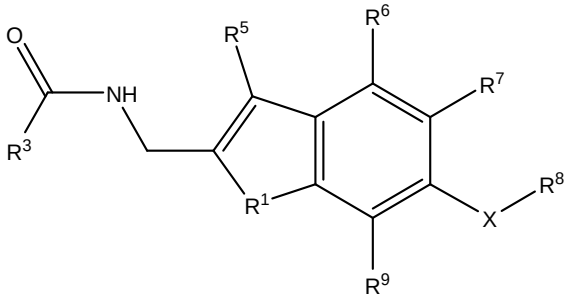
[0240] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I-E2):



(I-E2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X son como se definen en otra parte de la presente. En algunas variaciones, *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X de fórmula (I-E2) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

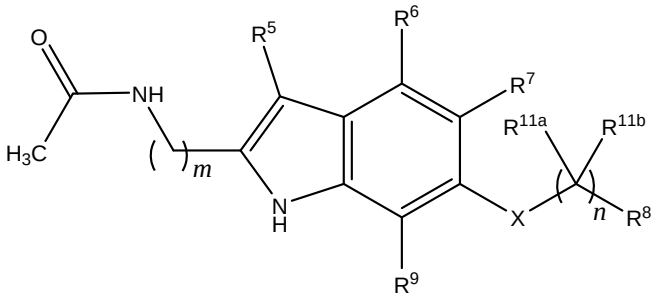
[0241] En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I-E3):



(I-E3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X son como se definen en otra parte de la presente. En algunas variaciones, *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X de fórmula (I-E3) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

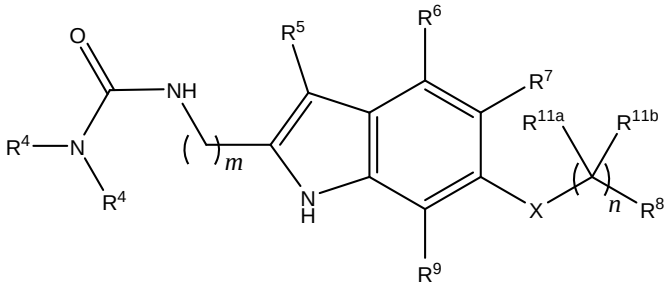
[0242] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-F):



(I-F),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y X de fórmula (I-E3) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0243] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-G):



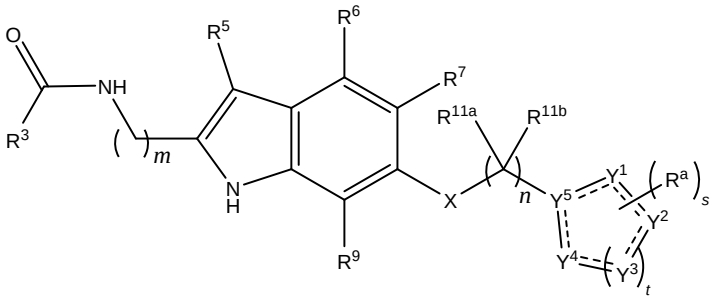
(I-G),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, cada R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). En algunas variaciones, *m*, *n*, cada R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b} y X de fórmula (I-G) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0244] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I) como un compuesto de fórmula (I-G), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}. En algunas modalidades, cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} o cicloalquiloC_{3-6}. En algunas modalidades, cada R^4 es independientemente H, o alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, un R^4 es H y el otro R^4 es alquiloC_{1-3}. En algunas modalidades, un R^4 es H y el otro R^4 es metilo. En algunas variaciones, las modalidades

proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0245] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I-H):



(I-H),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11a}, R^{11b}, R^a y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I); Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, e Y^5, son cada uno independientemente -C-, -CH-, -CH_2-, -N-, -NH-, -S-, u -O-; *s* es un número entero de 0-6; *t* es 1 o 2; y ------ representa un enlace simple o doble. En algunas variaciones, *m*, *n*, R^3, R^5, R^6, R^7, R^9, R^{11a}, R^{11b}, R^a y X de fórmula (I-H) son como se definen para un compuesto de fórmula (I´), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

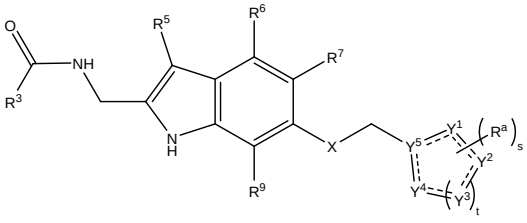
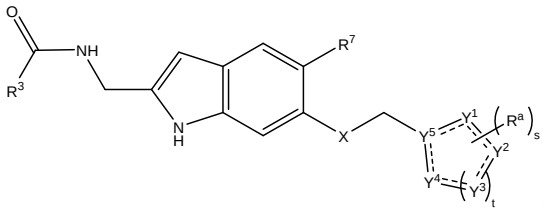
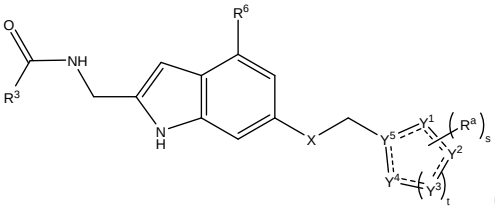
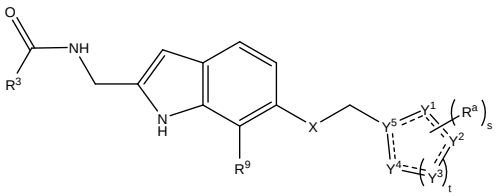
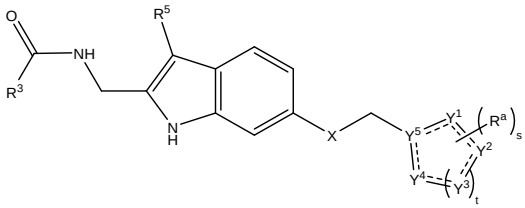
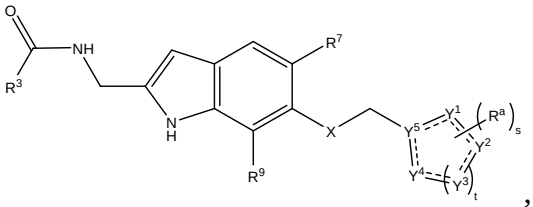
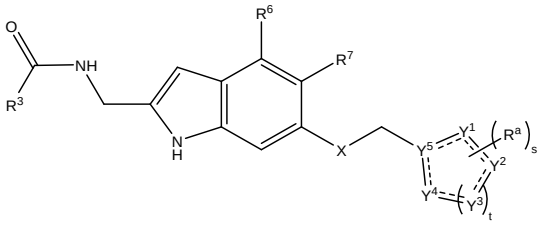
[0246] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), tal como un compuesto de fórmula (I-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es un número entero de 0 a 2; X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC_{1-6})-; R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, o cicloalquiloC_{3-6}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3}de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo, o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-3}, o tomados junto con uno o más de R^{12a} o R^{12b} para formar un

cicloalquiloC$_{3-6}$; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC$_{1-3}$, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC$_{1-3}$, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC$_{3-6}$; cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, o cicloalquiloC$_{3-6}$; Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, e Y^5, son cada uno independientemente -C-, -CH-, -CH_2-, -N-, -NH-, -S-, u -O-; *s* es un número entero de 0-6; *t* es 1 o 2; y ------ representa un enlace simple o doble.

[0247] En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

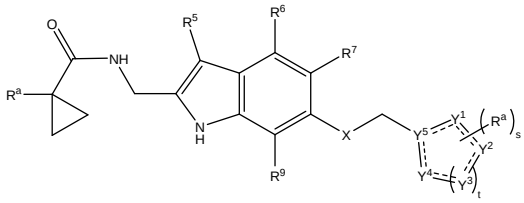
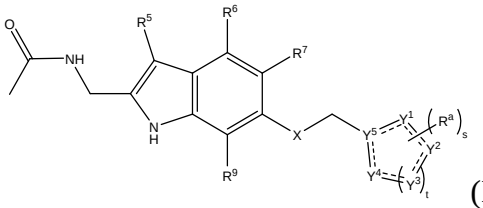
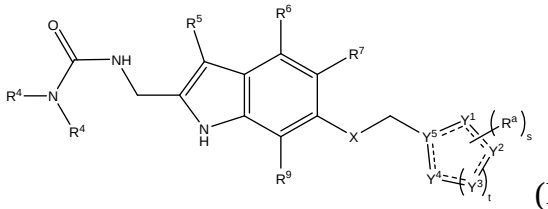
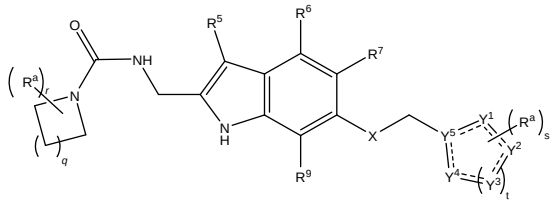
En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), tal como un compuesto de fórmula (I-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, *m* es un número entero de 1 a 2; *n* es un número entero de 0 a 2; X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)-, o -N(alquiloC$_{1-6}$)-; R^3 es alquiloC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; cada R^4 es independientemente H, alquiloC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, o cicloalquiloC$_{3-6}$, o ambos R^4 se toman junto con el átomo N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC$_{1-3}$, cicloalquiloC$_{3-6}$o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde el alquiloC$_{1-3}$ de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN; R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, o halo; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC$_{1-3}$, uno de R^{11a} y R^{11b} es H o alquiloC$_{1-6}$, y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC$_{3-10}$; R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H, o alquiloC$_{1-3}$, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC$_{1-3}$, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC$_{3-6}$; cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC$_{1-3}$, alcoxiC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, -O-haloalquiloC$_{1-3}$, -NH_2, -NH(alquiloC$_{1-3}$), -N(alquiloC$_{1-3}$)$_2$, heterociclilo de 4-6 miembros, o cicloalquiloC$_{3-6}$, en donde el alquiloC$_{1-3}$, alcoxiC$_{1-3}$, heterociclilo de 4-6 miembros o cilcoalquiloC$_{3-6}$de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC$_{1-3}$o alcoxiC$_{1-3}$; Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, e Y^5, son cada uno independientemente -C-, -CH-, -CH_2-, -N-, -NH-, -S-, u -O-; *s* es un número entero de 0-6; *t* es 1 o 2; y ------ representa un enlace simple o doble.

[0248] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), como un compuesto de fórmula (I-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto es un compuesto de fórmula:

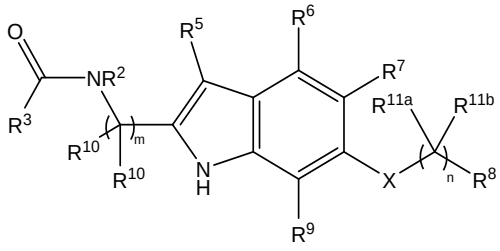
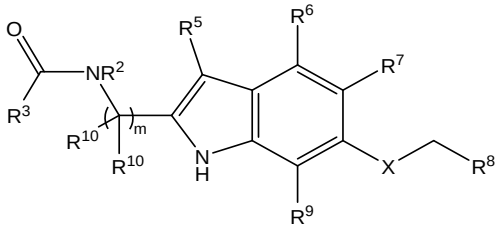
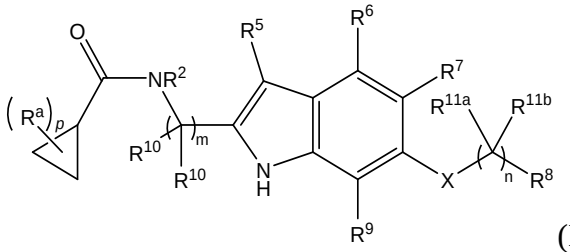
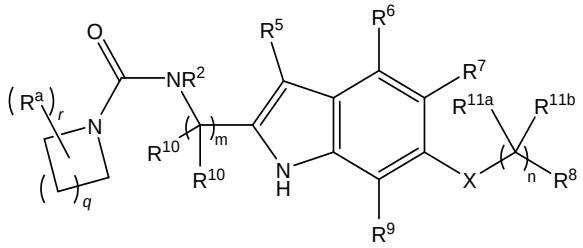

(I-H-a-i),

(I-H-a-ii),

(I-H-a-iii),

(I-H-a-iv),

(I-H-a-v),

, o

(I-H-a-vi).

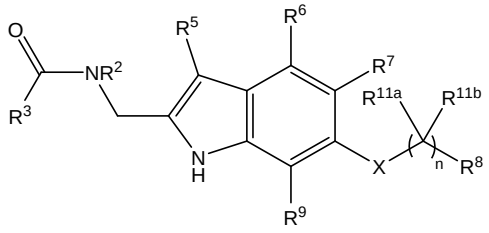
En algunas variaciones, *t* es 0. En algunas modalidades, *t* es 1. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0249] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), como un compuesto de fórmula (I-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto es un compuesto de fórmula:

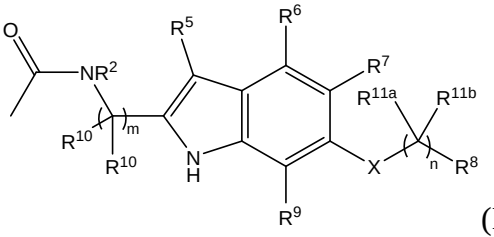

(I-H-b-i),

(I-H-b-ii),

(I-H-b-iii), o

(I-H-b-iv), en donde *q* es un número entero de 1-7; y *r* es un número entero de 0-18. En algunas modalidades, *t* es 0. En algunas modalidades, *t* es 1. En algunas modalidades, *t* es 1, e Y^5 es -C-. En algunas modalidades, *t* es 1, Y^5 es -C-, cualquiera de Y^1, Y^2, Y^3e Y^4 es -N-, -NH-, -S- u -O- y los otros de Y^1, Y^2, Y^3e Y^4 son cada uno independientemente -C-, -CH- o $-CH_2-$. En algunas modalidades, *t* es 1, Y^5 es -C-, cualesquiera dos de Y^1, Y^2, Y^3e Y^4 son -N-, -NH-, -S- u -O- y los otros de Y^1, Y^2, Y^3e Y^4 son cada uno independientemente -C-, -CH- o $-CH_2-$. En algunas variaciones, las modalidades proporcionadas en este documento también se aplican a cualquier otra fórmula aplicable detallada en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I') o (II) o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o cualquier variación o modalidad de los mismos.

[0250] En un aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I), como un compuesto de fórmula (I-A):

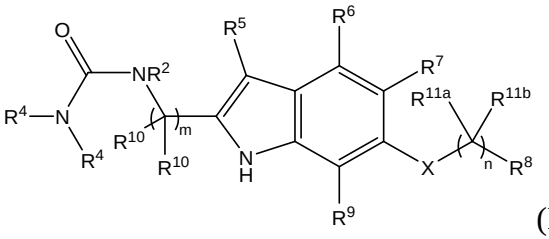

(II-A),

(II-B),

(II-C),




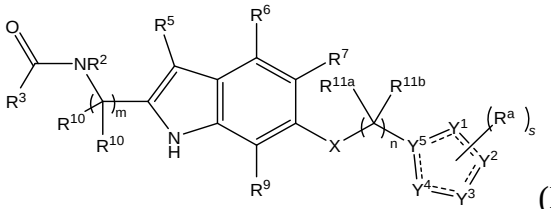
(II-D),



(II-E),



(II-F),



(II-G), o (II-H)

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m*, *n*, *p*, *q*, *r*, *s*, *t*, R^a, R^3, cada R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11a}, R^{11b}, X, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y son como se definen en otra parte del presente documento para un compuesto de fórmula (II), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), o (I-G), (I-H).

[0251] En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o (I') o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se selecciona de la Tabla 1. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se selecciona de los compuestos 1-204 de la Tabla 1. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se selecciona de los compuestos 1-236 de la Tabla 1. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de

los anteriores, se selecciona de los compuestos 1-317 de la Tabla 1. En algunas modalidades de un compuesto de fórmula (II), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se selecciona de los compuestos 1-669 de la Tabla 1.

[0252] Los nombres de los compuestos incluidos en la Tabla 1 y para todos los intermedios y compuestos se generaron utilizando el software ChemDraw® Professional versión 17,1,1,0 o Collaborative Drug Discovery Inc. (CDD) CDD Vault actualización N.º 3.

[0253] Se creó un flujo de trabajo de Knime para recuperar estructuras de un registro de compuestos interno de ChemAxon, generar smiles canónicos utilizando el nodo Canon SMILES de RDKit, eliminar la estereoquímica utilizando el nodo MolConverter de ChemAxon/Infocom y nombrar la estructura utilizando el nodo Naming de ChemAxon/Infocom. A continuación se indica la versión de la plataforma Knime Analytics y las extensiones utilizadas en el flujo de trabajo:

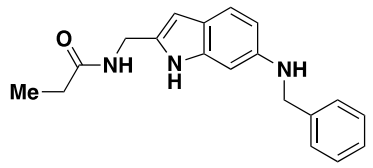
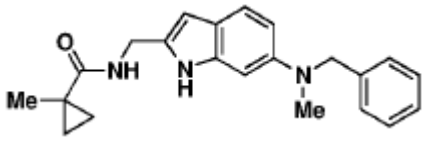
Plataforma de análisis Knime 4,2,2

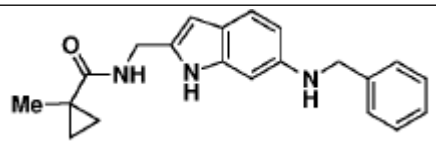
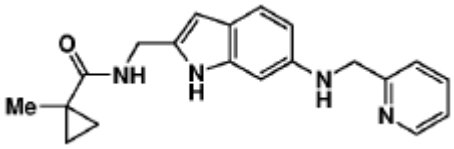
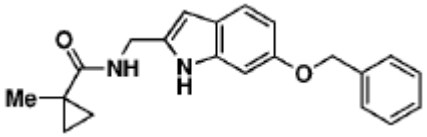
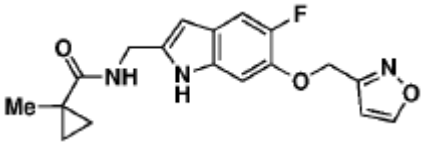
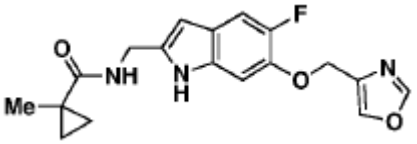
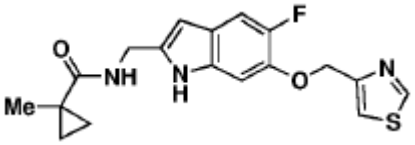
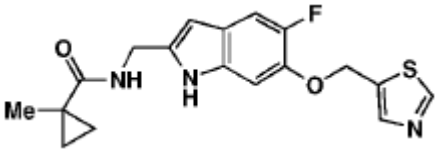
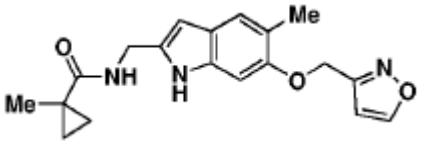
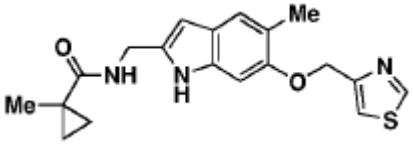
Integración de RDKit Knime 4,0,1.v202006261025 (esta extensión incluye el nodo RDKit Canon SMILES)

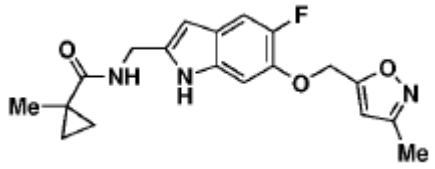
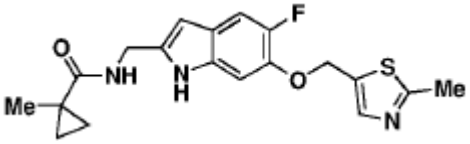
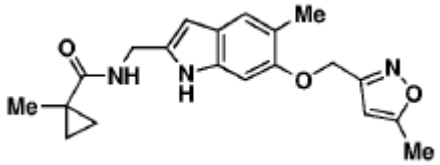
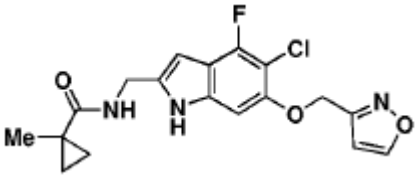
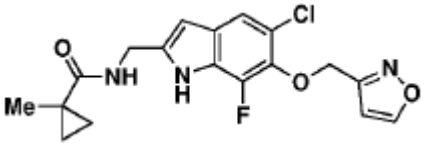
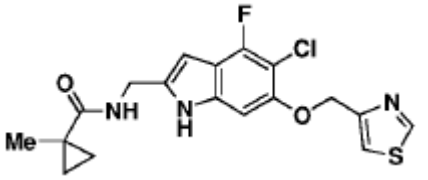
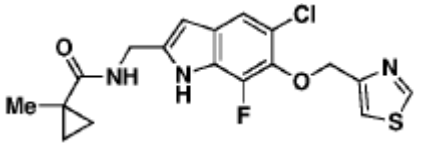
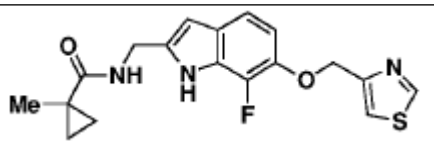
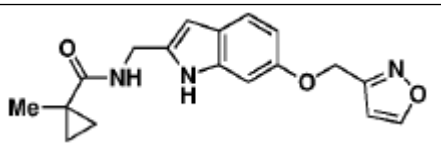
Característica de extensiones Marvin de ChemAxon/Infocom 4,3,0v202100 (esta extensión incluye el nodo MolConverter)

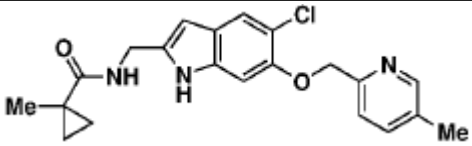
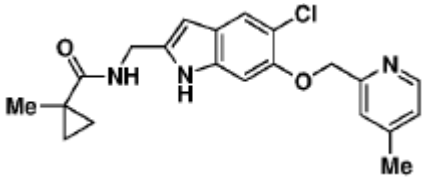
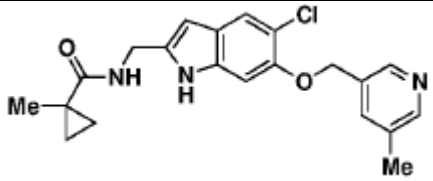
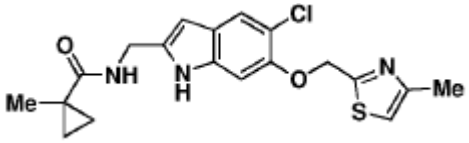
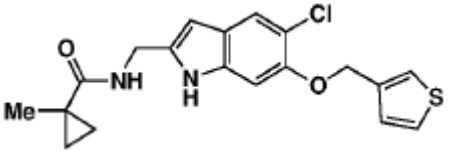
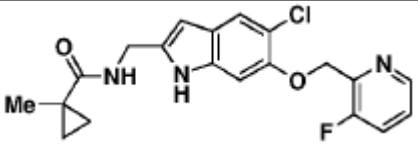
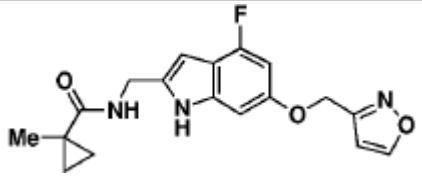
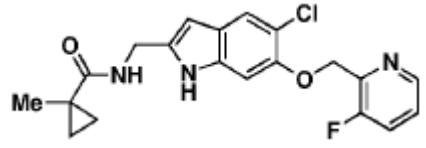
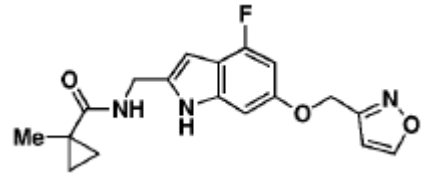
Característica de extensiones JChem de ChemAxon/Infocom 4,3,0v202100 (esta extensión incluye el nodo Naming)

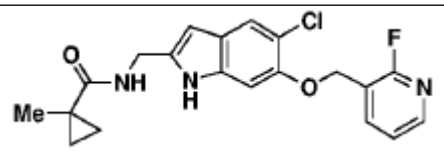
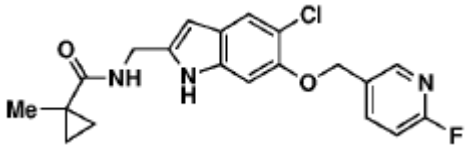
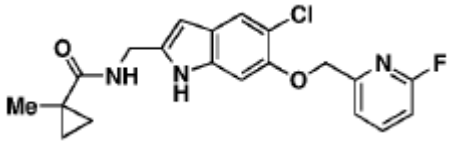
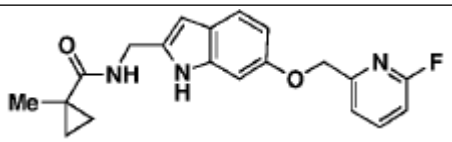
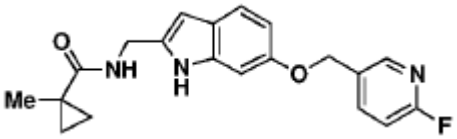
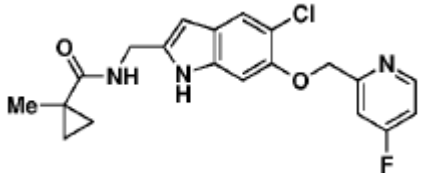
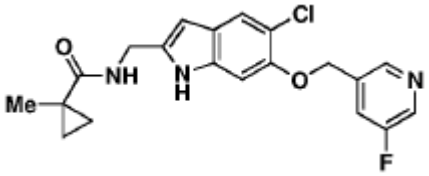
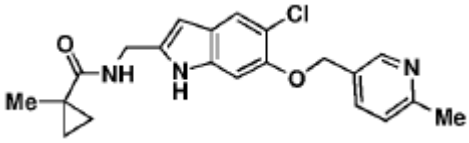
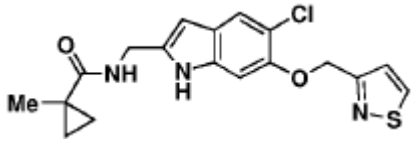
Tabla 1

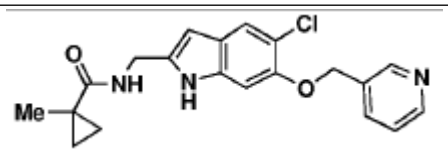
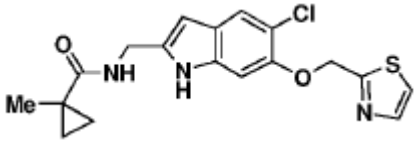
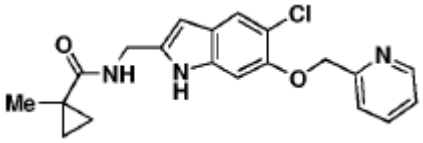
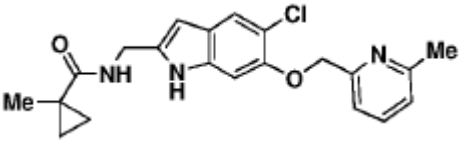
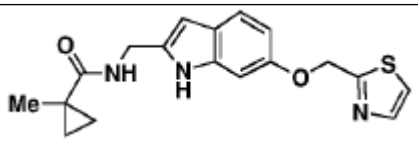
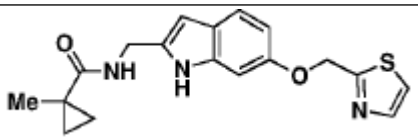
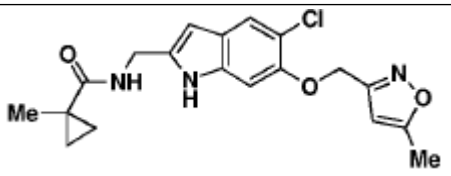
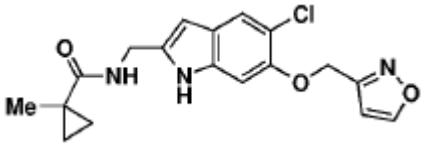
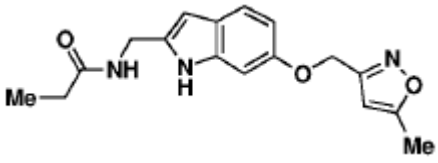
N.º de comp.	Estructura	Nombre IUPAC
1		N-((6-(bencilamino)-1H-indol-2-il)metil)propionamida
2		*N*-((6-(bencil(metil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

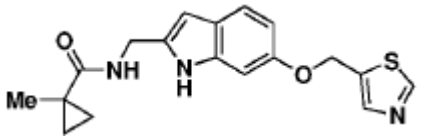
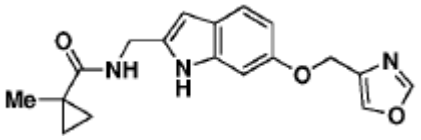
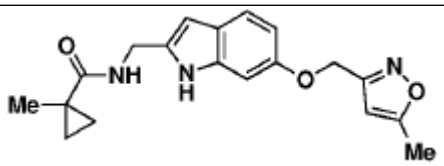
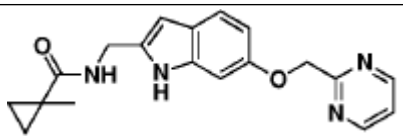
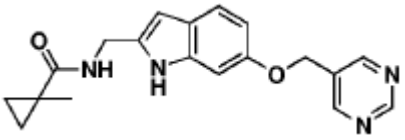
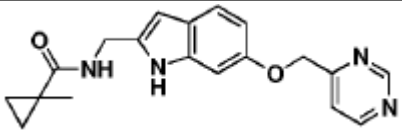
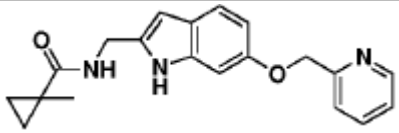
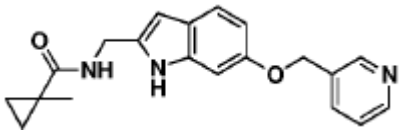
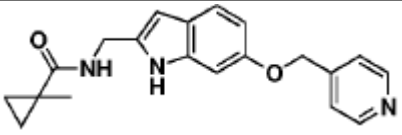
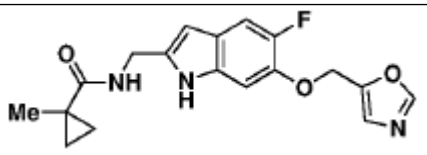
3		*N*-((6-(bencilamino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida
4		1-metil-*N*-((6-((piridin-2-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
5		N-((6-(benciloxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida
6		N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
7		N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
8		N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
9		N-((5-fluoro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
10		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
11		1-metil-*N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

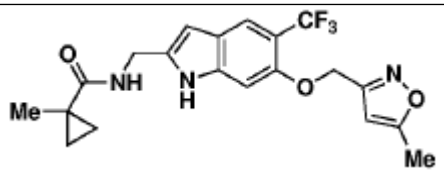
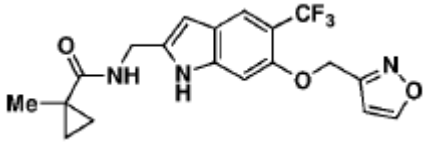
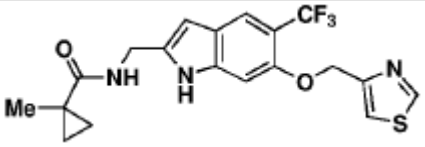
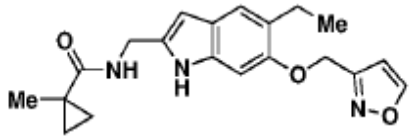
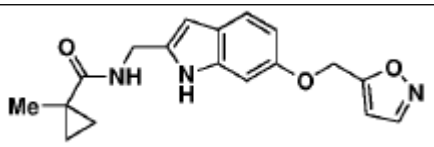
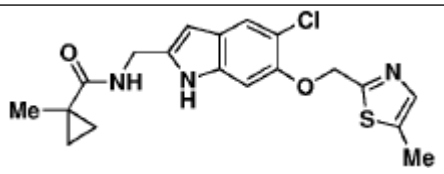
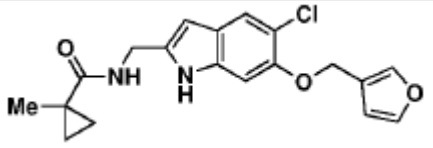
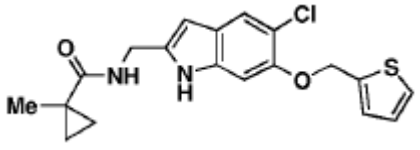
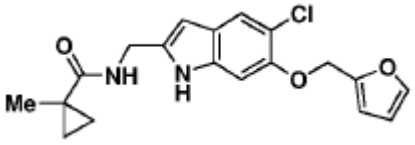
12		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
13		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
14		1-metil-N-((5-metil-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
15		N-((5-cloro-4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
16		N-((5-cloro-7-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
17		N-((5-cloro-4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
18		N-((5-cloro-7-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
19		N-((7-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
20		N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

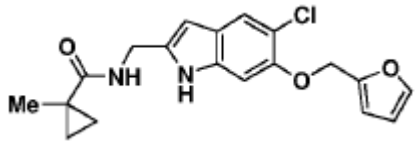
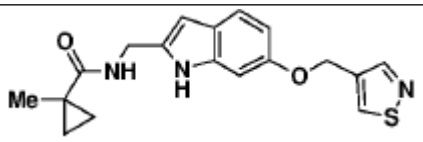
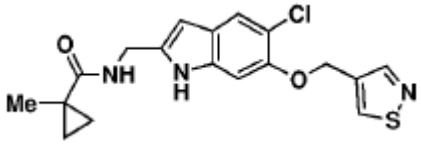
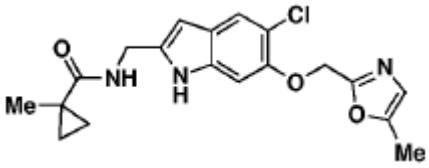
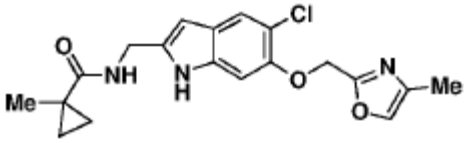
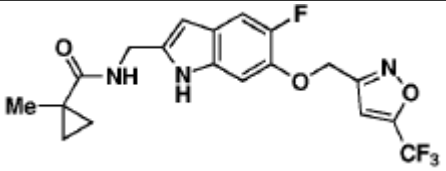
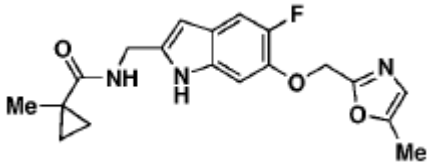
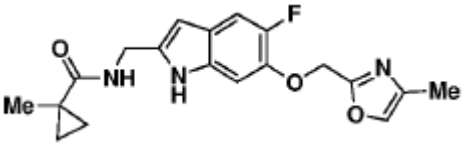
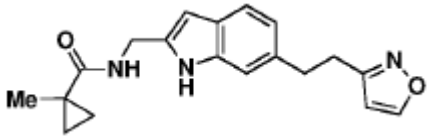
21		N-((5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
22		*N*-((5-cloro-6-((4-metilpiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
23		*N*-((5-cloro-6-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
24		*N*-((5-cloro-6-((4-metiltiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
25		*N*-((5-cloro-6-(tiofen-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
26		*N*-((5-cloro-6-((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
27		*N*-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
28		*N*-((5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
29		*N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

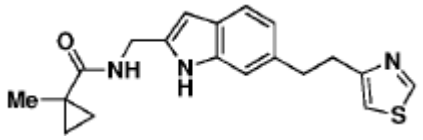
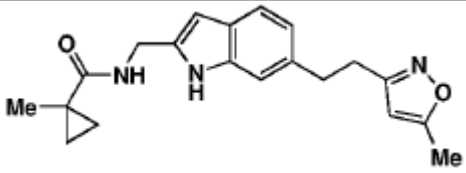
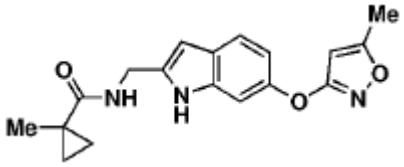
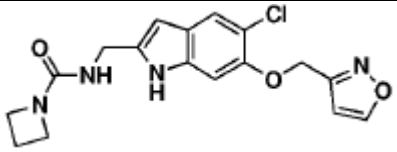
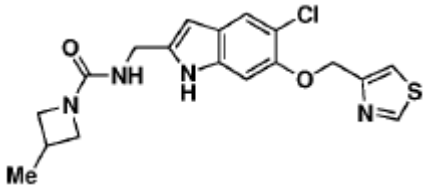
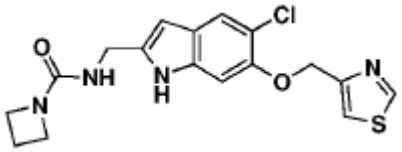
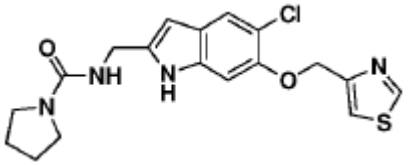
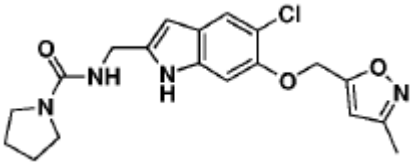
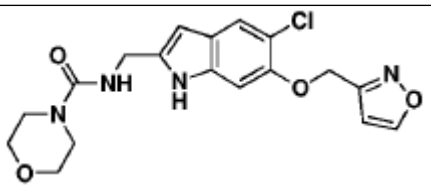
30		*N*-((5-cloro-6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
31		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
32		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
33		*N*-((6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
34		*N*-((6-((6-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
35		N-((5-cloro-6-((4-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
36		N-((5-cloro-6-((5-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
37		*N*-((5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
38		*N*-((5-cloro-6-(isotiazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

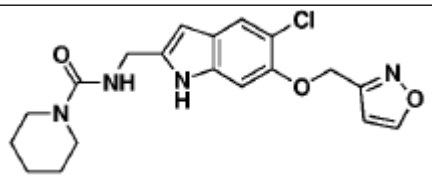
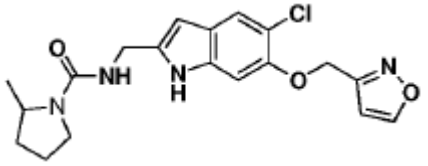
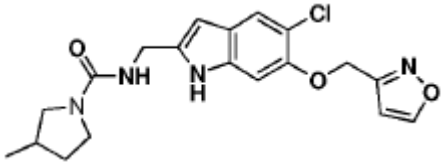
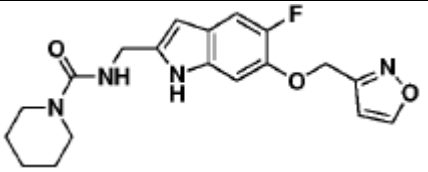
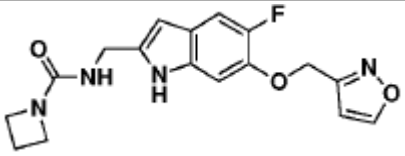
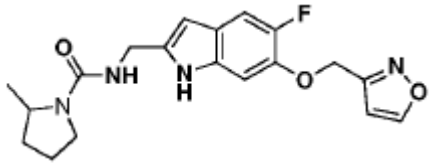
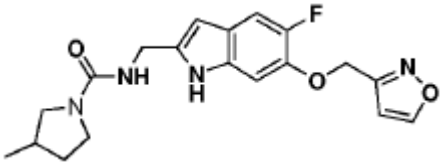
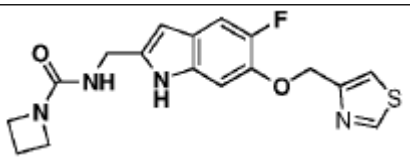
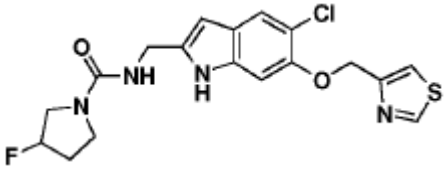
39		*N*-((5-cloro-6-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
40		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
41		*N*-((5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
42		*N*-((5-cloro-6-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
43		1-metil-*N*-((6-(tiazol-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
44		*N*-((6-((4-clorobencil)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
45		*N*-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
46		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
47		*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida

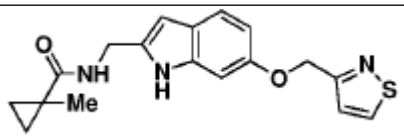
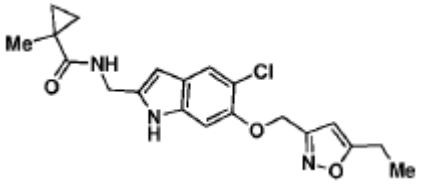
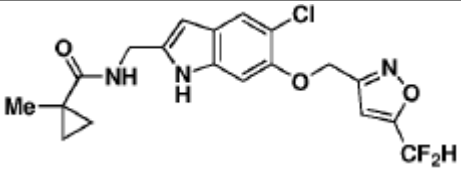
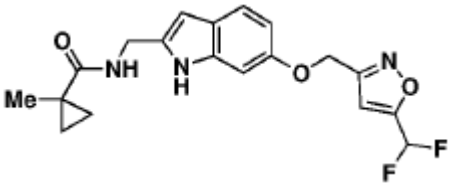
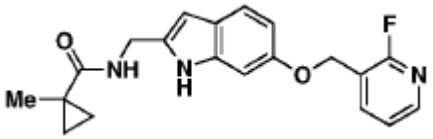
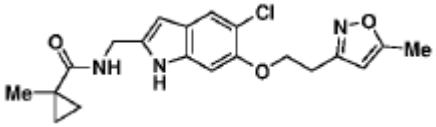
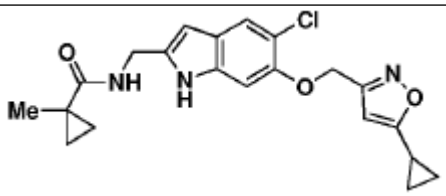
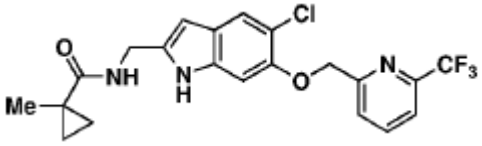
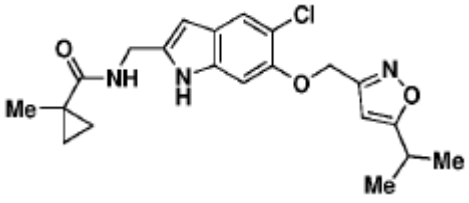
48		1-metil-*N*-((6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
49		1-metil-*N*-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
50		1-metil-*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
51		1-metil-N-((6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
52		1-metil-N-((6-(pirimidin-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
53		1-metil-N-((6-(pirimidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
54		1-metil-N-((6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
55		1-metil-N-((6-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
56		1-metil-N-((6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
57		N-((5-fluoro-6-(oxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-

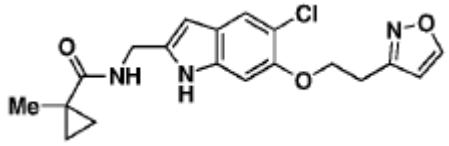
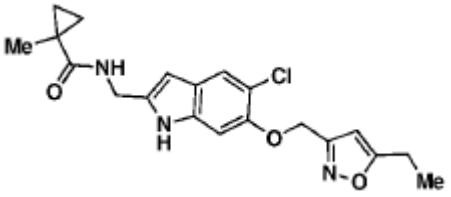
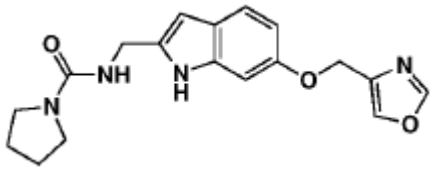
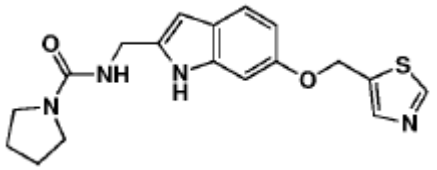
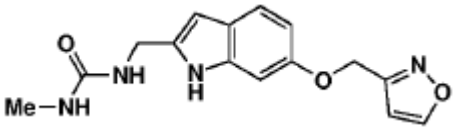
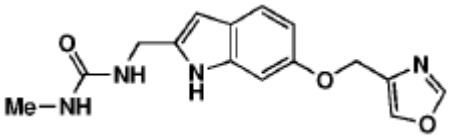
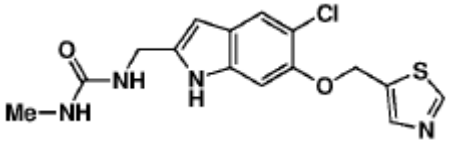
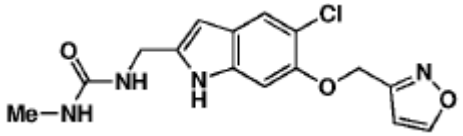
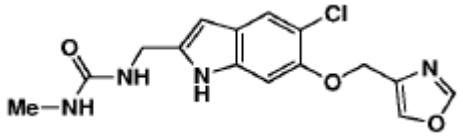
		carboxamida
58		1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
59		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
60		1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
61		N-((5-etil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
62		N-((6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida
63		*N*-((5-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
64		*N*-((5-cloro-6-(furan-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
65		*N*-((5-cloro-6-(tiofen-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
66		*N*-((5-cloro-6-(furan-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

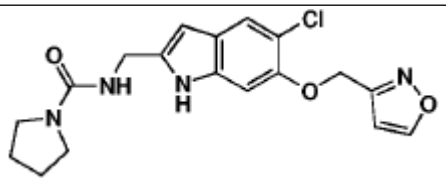
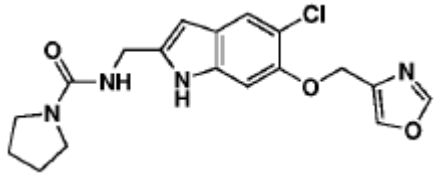
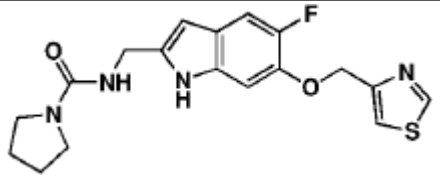
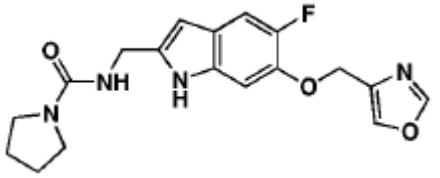
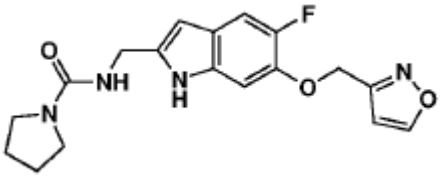
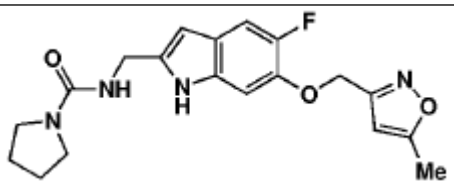
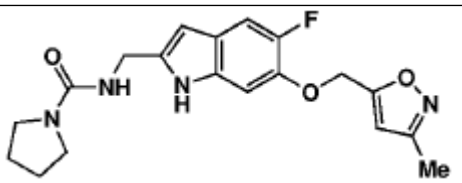
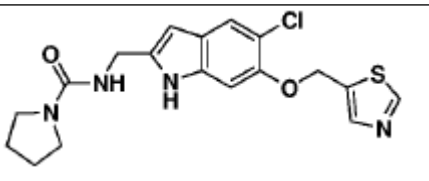
67		*N*-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
68		*N*-((6-(isotiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
69		*N*-((5-cloro-6-(isotiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
70		*N*-((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
71		*N*-((5-cloro-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
72		*N*-((5-fluoro-6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
73		*N*-((5-fluoro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
74		*N*-((5-fluoro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
75		N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

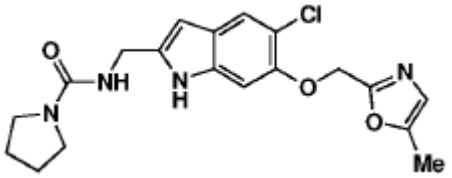
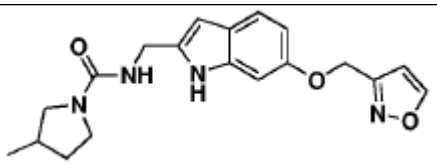
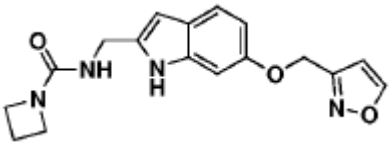
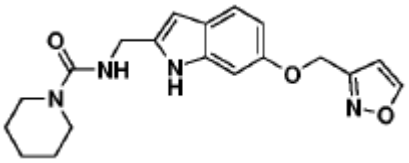
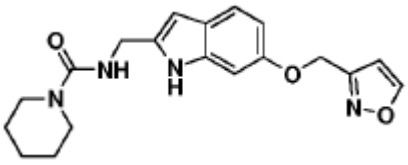
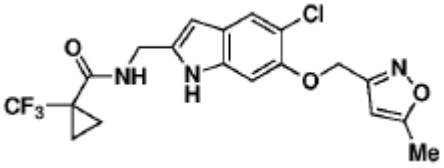
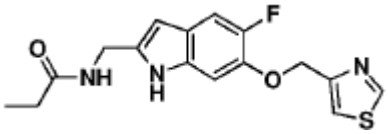
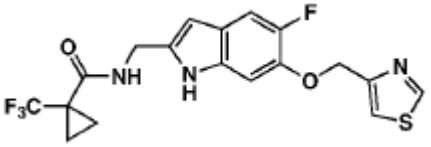
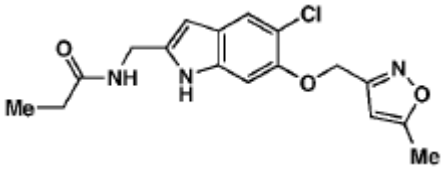
76		1-metil-N-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
77		1-metil-N-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
78		1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
79		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
80		N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida
81		N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
82		N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
83		N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
84		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)morfolina-4-carboxamida

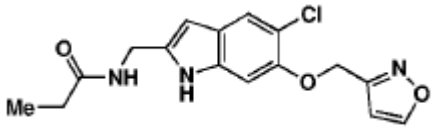
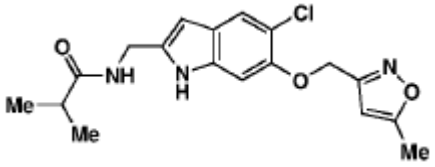
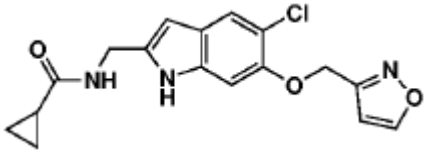
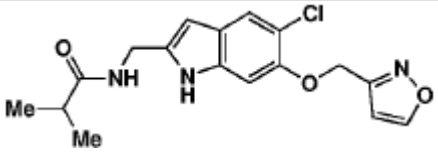
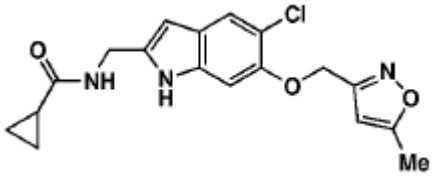
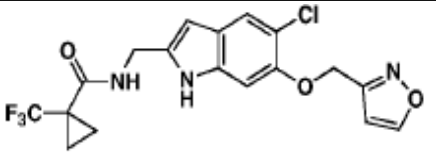
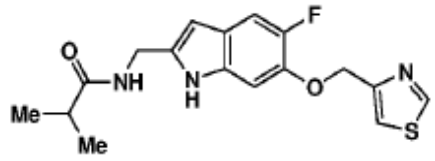
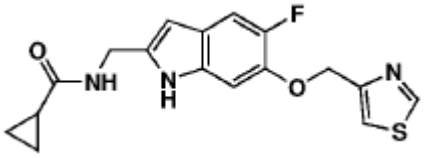
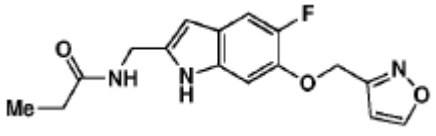
85		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida
86		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida
87		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
88		N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida
89		N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
90		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida
91		N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
92		N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
93		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida

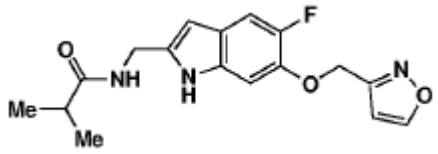
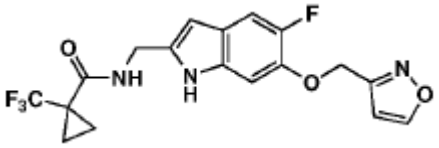
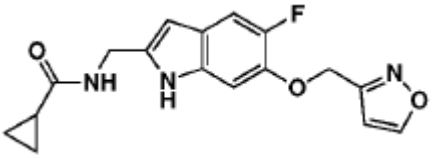
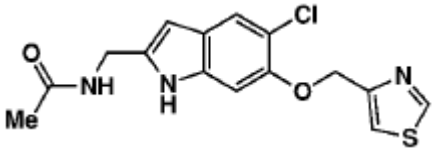
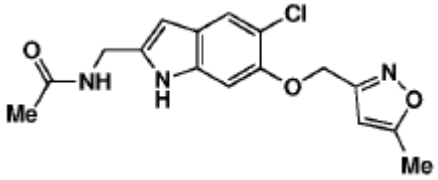
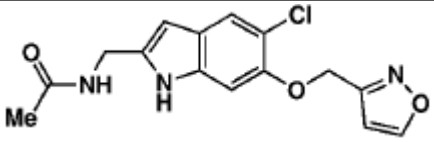
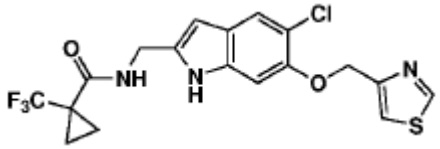
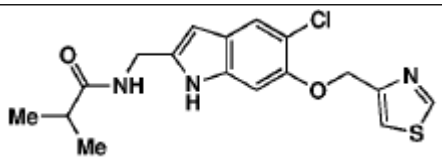
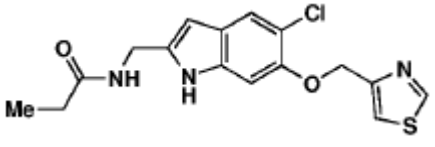
94		N-((6-(isotiazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida
95		(N-((5-cloro-6-((5-etilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida
96		N-((5-cloro-6-((5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
97		*N*-((6-((5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
98		N-((6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida formato
99		N-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
100		*N*-((5-cloro-6-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
101		*N*-((5-cloro-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
102		*N*-((5-cloro-6-((5-isopropilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

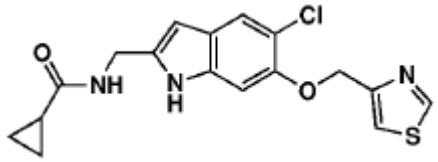
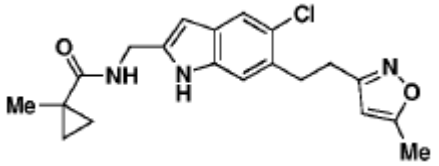
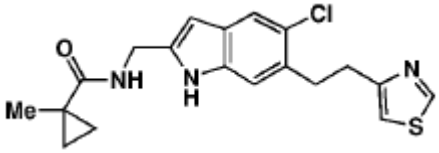
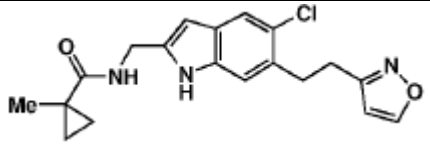
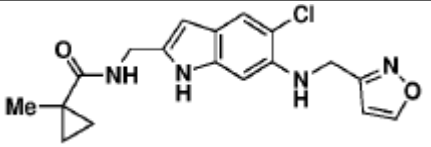
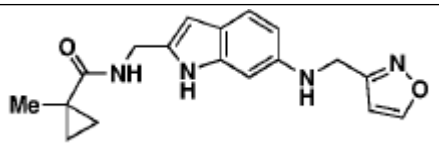
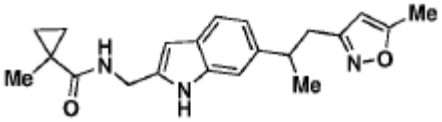
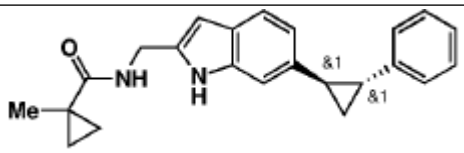
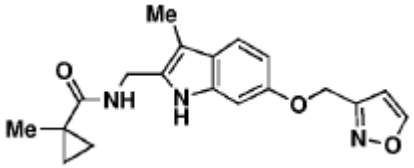
103		*N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
104		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
105		N-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
106		N-((6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
107		1-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea
108		1-metil-3-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)urea
109		1-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea
110		1-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea
111		1-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea

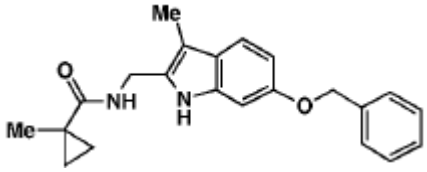
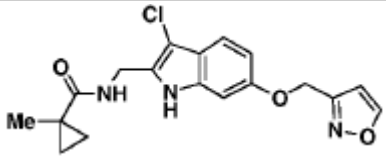
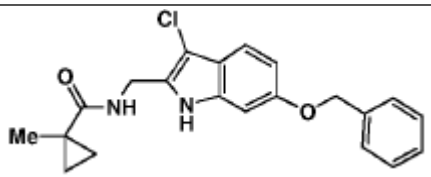
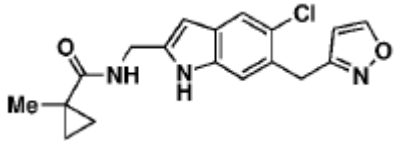
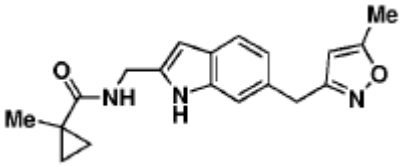
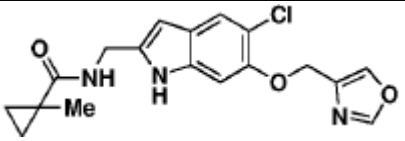
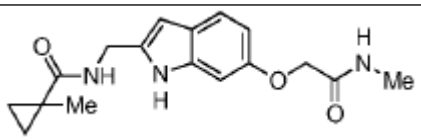
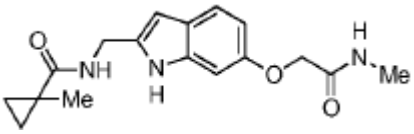
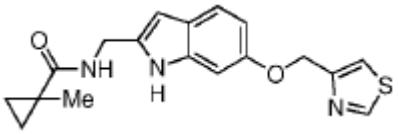
112		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
113		N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
114		N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
115		N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
116		N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
117		N-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
118		N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
119		N-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il) metil) pirrolidina-1-carboxamida

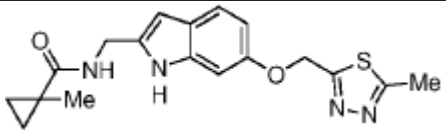
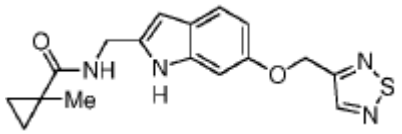
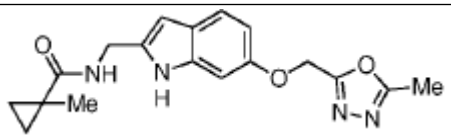
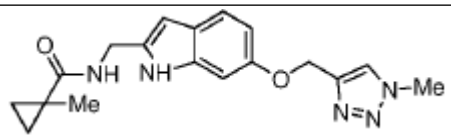
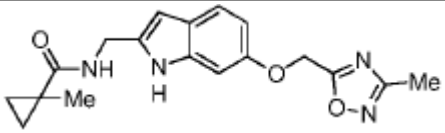
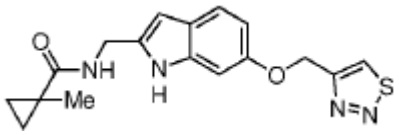
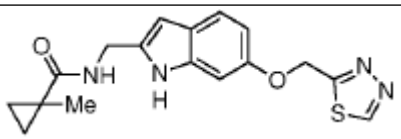
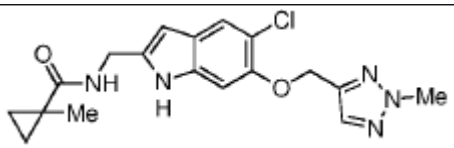
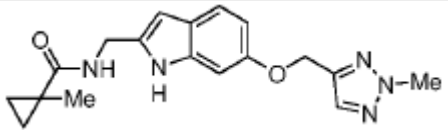
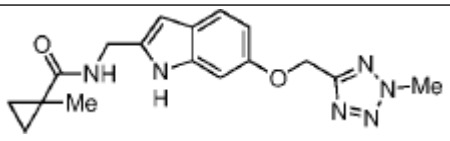
120		N-((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
121		N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
122		N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
123		N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida
124		N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida
125		N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida
126		N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida
127		N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida
128		N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida

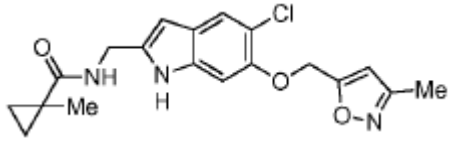
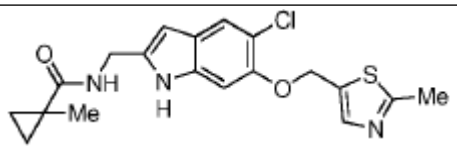
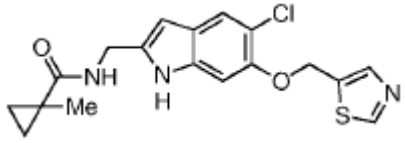
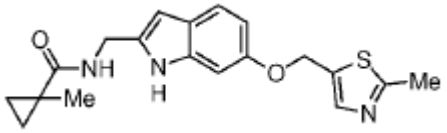
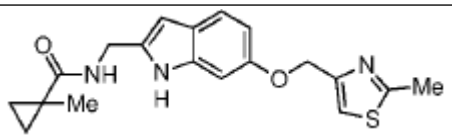
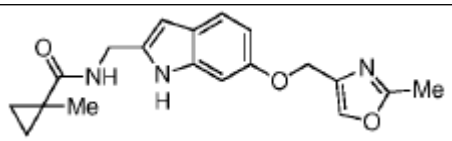
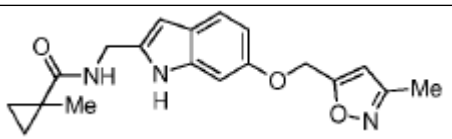
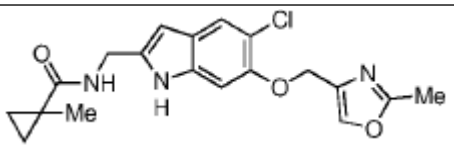
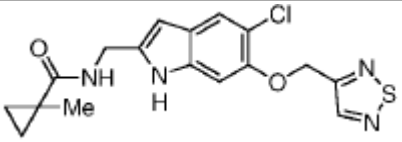
129		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida
130		N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida
131		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
132		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida
133		N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
134		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida
135		N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida
136		N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
137		N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida

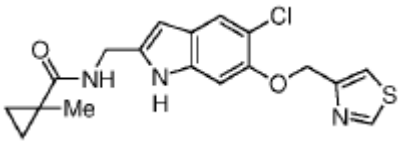
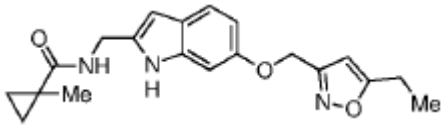
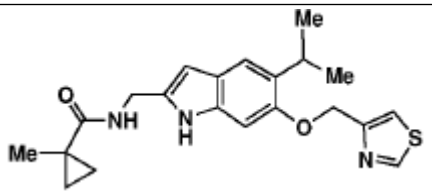
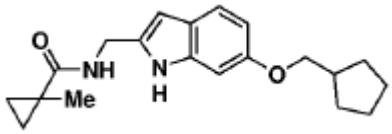
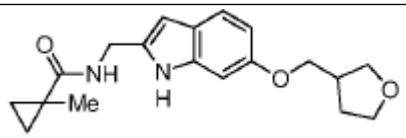
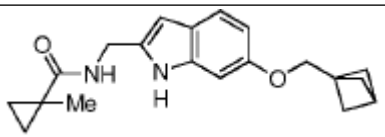
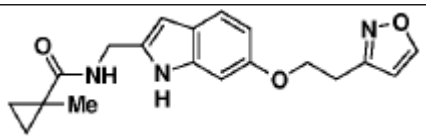
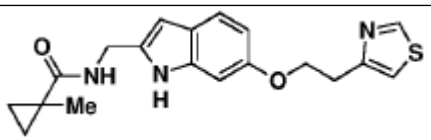
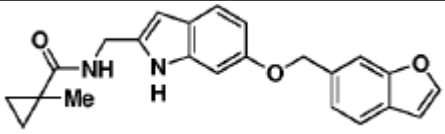
138		N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida
139		N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida
140		N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
141		N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida
142		N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida
143		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida
144		N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida
145		N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida
146		N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida

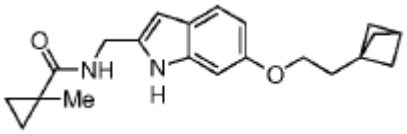
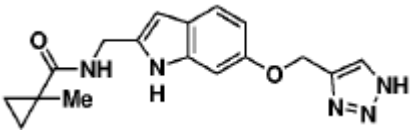
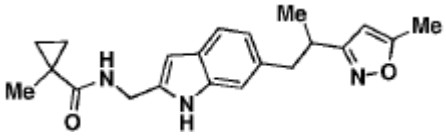
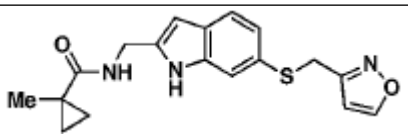
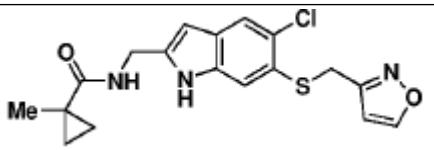
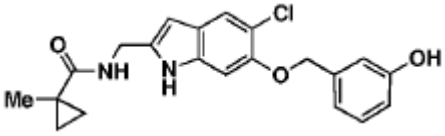
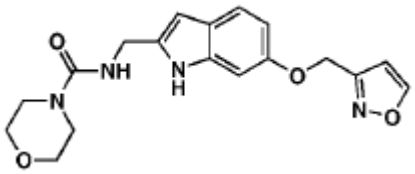
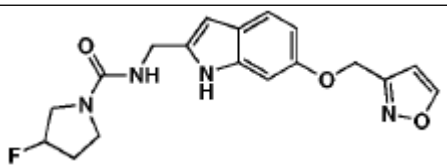
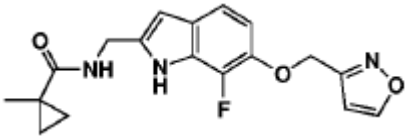
147		N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
148		N-((5-cloro-6-(hidroximetil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida
149		*N*-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
150		*N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
151		N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
152		N-((6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
153		1-metil-N-((6-(1-(5-metilisoxazol-3-il)propan-2-il)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
154		trans-1-metil-N-((6-(2-fenilciclopropil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
155		N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-3-metil-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

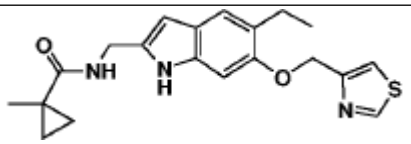
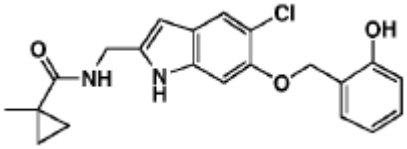
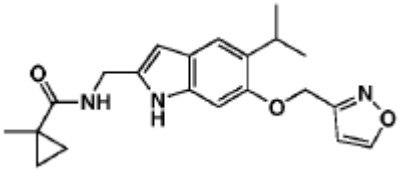
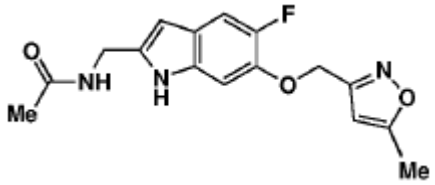
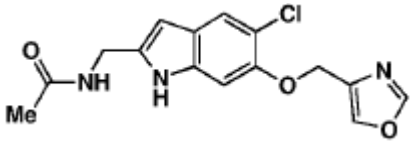
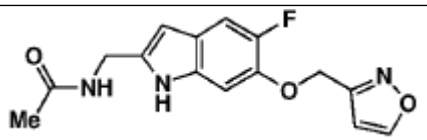
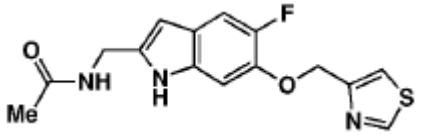
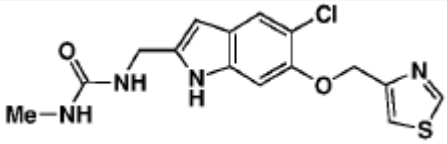
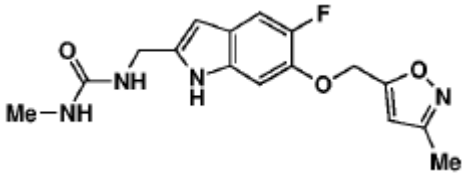
156		*N*-((6-(benciloxi)-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
157		N-((3-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
158		*N*-((6-(benciloxi)-3-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
159		N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida
160		1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
161		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
162		1-metil-*N*-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
163		1-metil-*N*-((6-(oxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
164		1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

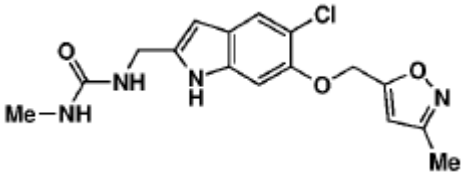
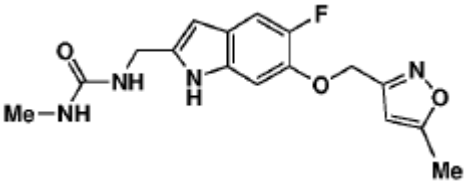
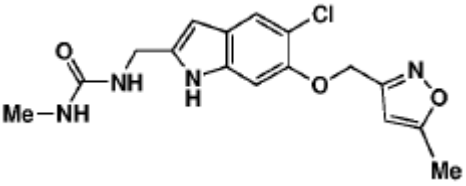
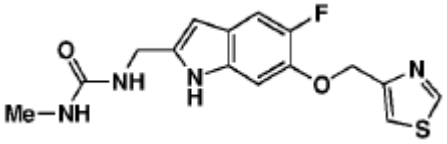
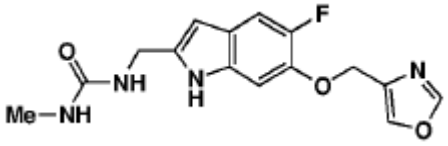
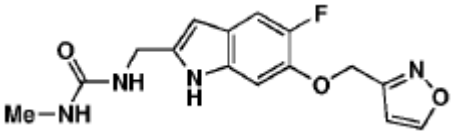
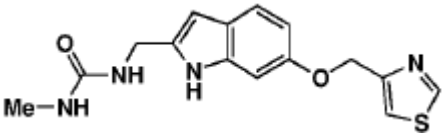
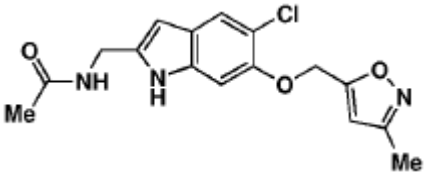
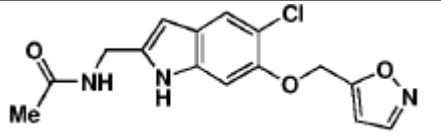
165		1-metil-*N*-((6-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
166		*N*-((6-((1,2,5-tiadiazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
167		1-metil-*N*-((6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
168		1-metil-*N*-((6-((1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
169		1-metil-*N*-((6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
170		*N*-((6-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
171		*N*-((6-((1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
172		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
173		1-metil-*N*-((6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
174		1-metil-*N*-((6-((2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-

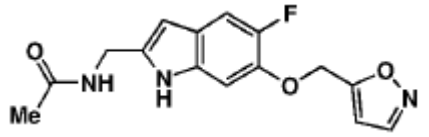
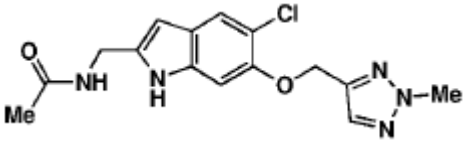
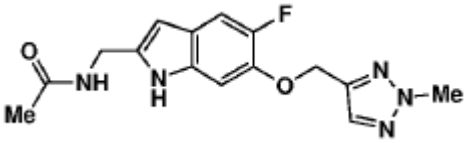
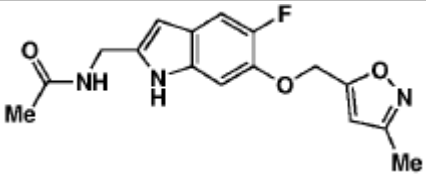
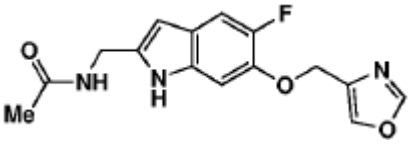
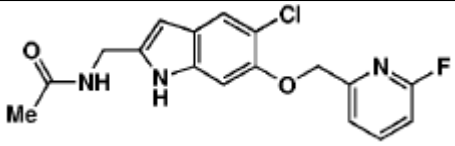
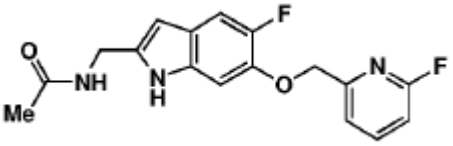
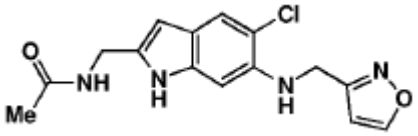
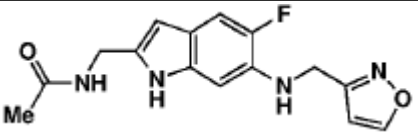
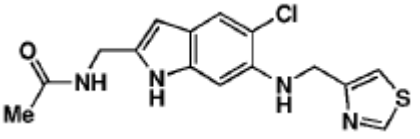
		il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
175		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
176		*N*-((5-cloro-6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
177		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
178		1-metil-*N*-((6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
179		1-metil-*N*-((6-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
180		1-metil-*N*-((6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
181		1-metil-*N*-((6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
182		*N*-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
183		*N*-((6-((1,2,5-tiadiazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

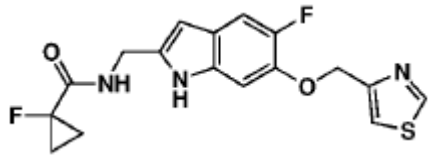
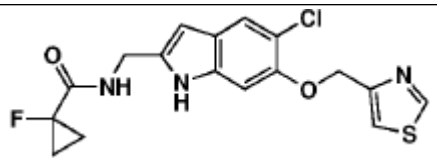
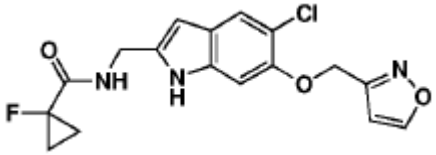
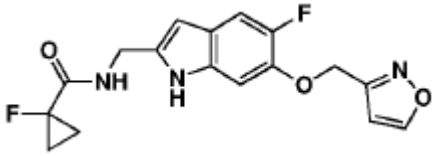
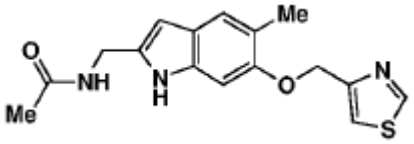
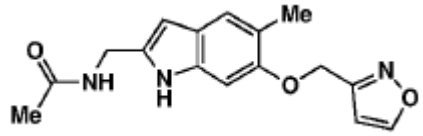
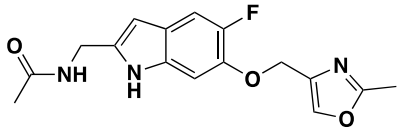
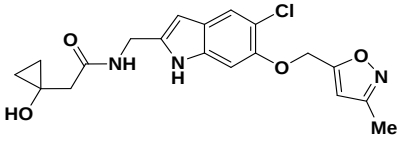
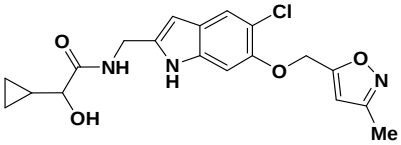
184		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
185		*N*-((6-((5-etilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
186		*N*-((5-isopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
187		N-((6-(ciclopentilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
188		1-metil-*N*-((6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
189		*N*-((6-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
190		N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
191		1-metil-N-((6-(2-(tiazol-4-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
192		*N*-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

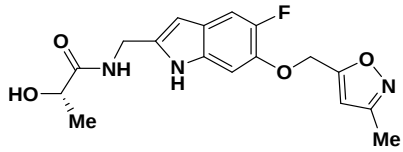
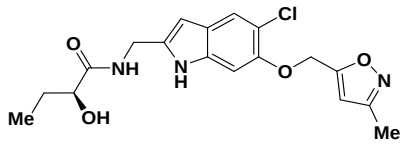
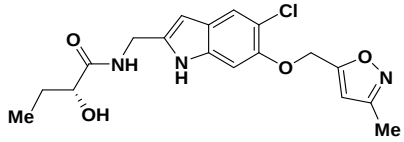
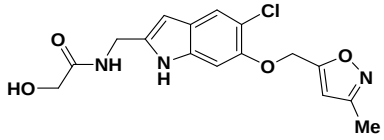
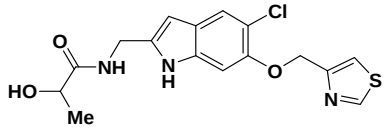
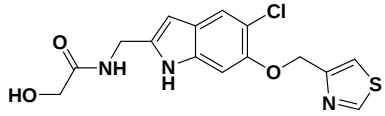
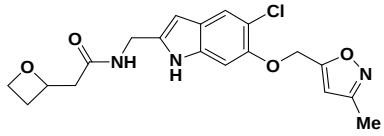
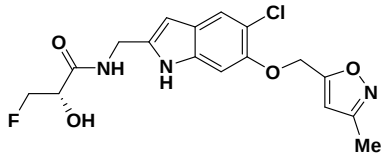
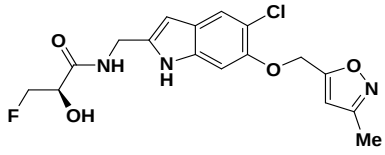
193		*N*-((6-(2-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
194		N-((6-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
195		1-metil-N-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)propil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
196		N-((6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida
197		N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida
198		N-((5-cloro-6-((3-hidroxibencil) oxi)-1H-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
199		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)morfolina-4-carboxamida
200		3-fluoro-*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
201		*N*-((7-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

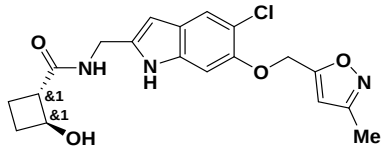
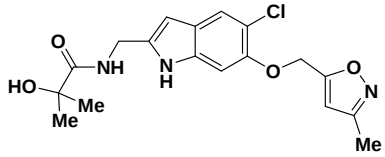
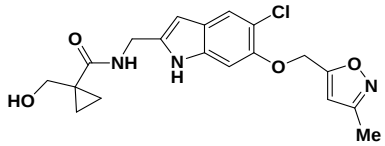
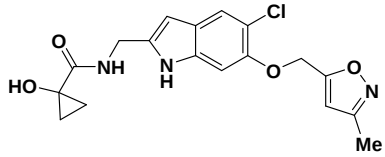
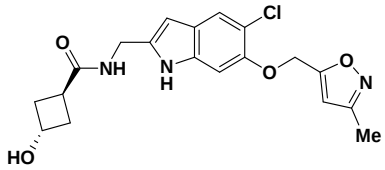
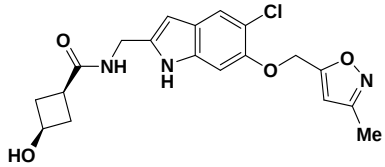
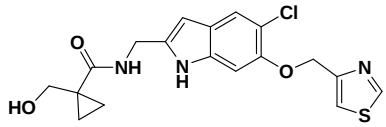
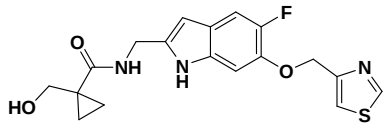
202		*N*-((5-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
203		*N*-((5-cloro-6-((2-hidroxibencil)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
204		*N*-((5-isopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
205		*N*-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
206		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
207		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
208		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
209		1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea
210		1-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea

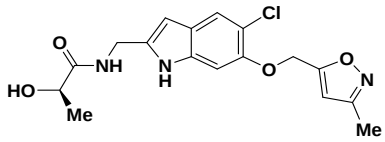
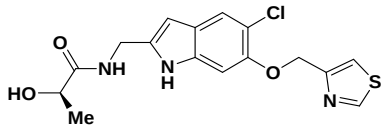
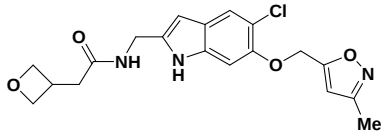
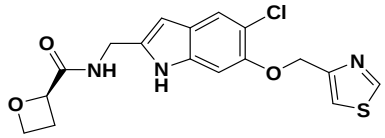
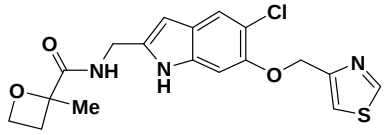
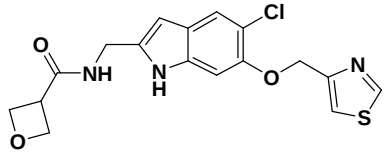
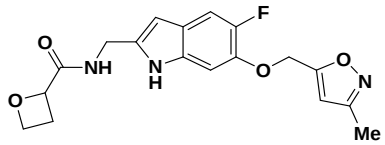
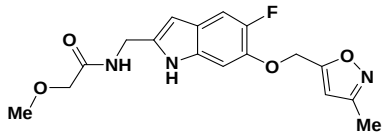
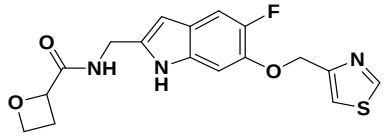
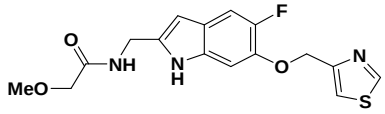
211		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea
212		1-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea
213		1-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea
214		1-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea
215		1-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea
216		1-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea
217		1-metil-3-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea
218		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
219		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

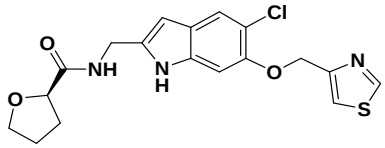
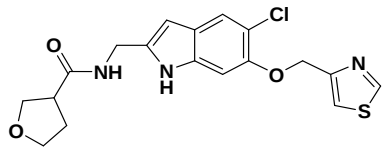
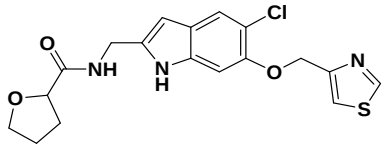
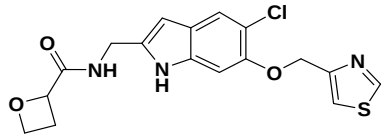
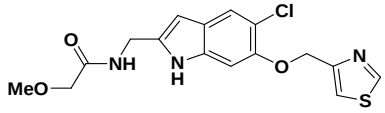
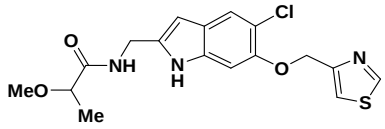
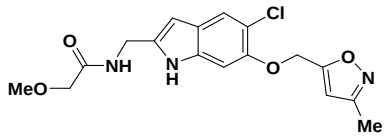
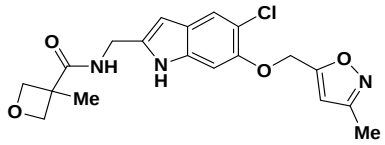
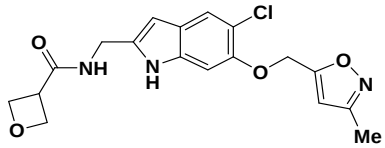
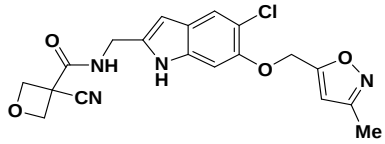
220		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
221		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
222		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
223		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
224		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
225		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
226		*N*-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
227		*N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
228		*N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
229		*N*-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

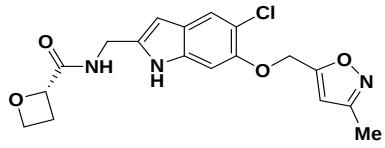
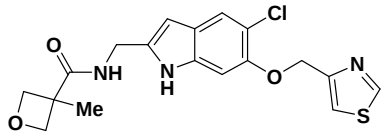
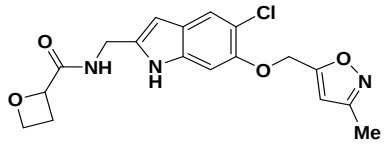
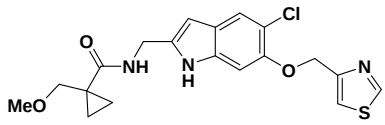
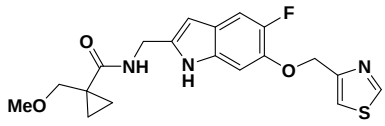
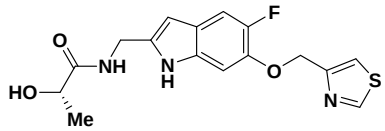
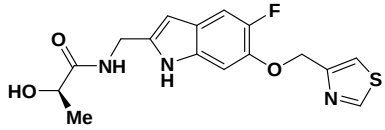
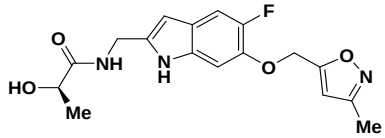
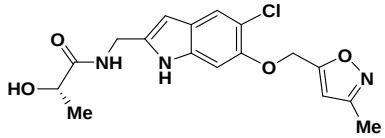
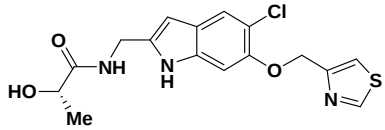
230		1-fluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
231		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida
232		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida
233		1-fluoro-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
234		*N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
235		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
236		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
237		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(1-hidroxiciclopropil)acetamida
238		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-ciclopropil-2-hidroxiacetamida

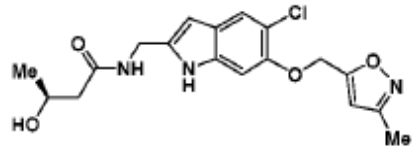
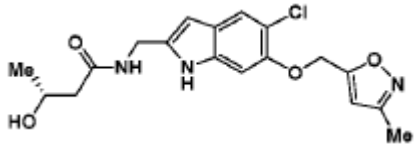
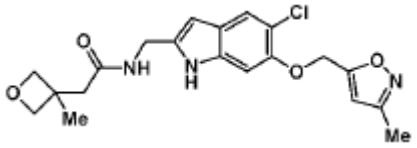
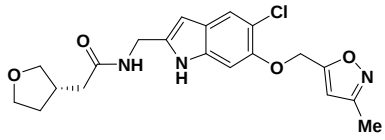
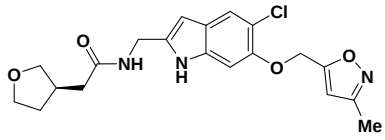
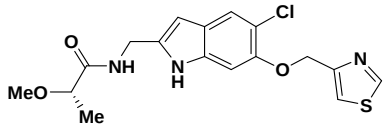
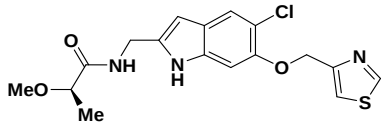
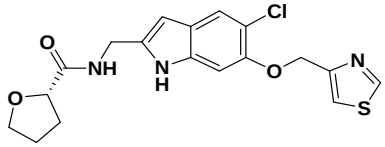
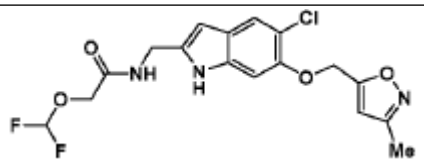
239		*(S)*-*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida
240		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxibutanamida
241		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxibutanamida
242		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida
243		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida
244		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida
245		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-2-il)acetamida
246		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoro-2-hidroxipropanamida
247		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoro-2-hidroxipropanamida

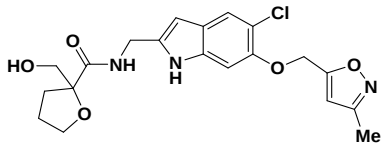
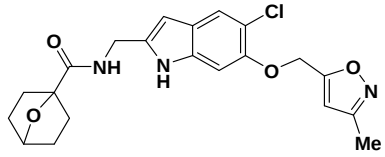
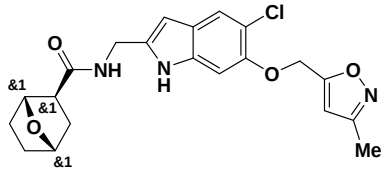
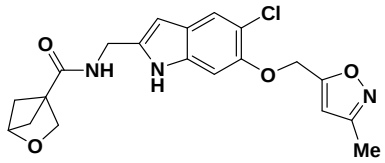
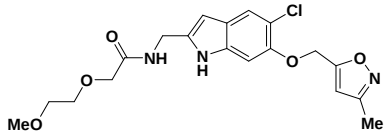
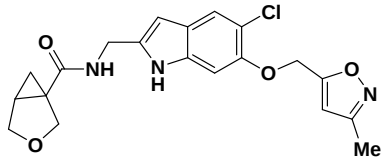
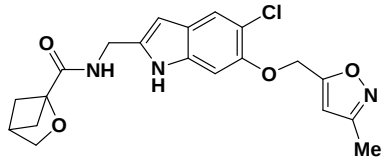
248		(1*R*,2*R*)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclobutano-1-carboxamida y (1*S*,2*S*)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclobutano-1-carboxamida
249		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida
250		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida
251		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-hidroxiciclopropano-1-carboxamida
252		(1*R*,3*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida
253		(1*S*,3*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida
254		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida
255		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida

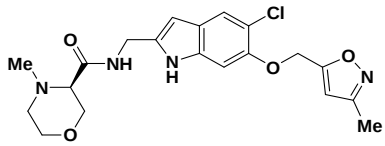
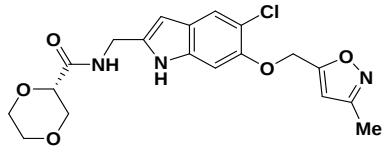
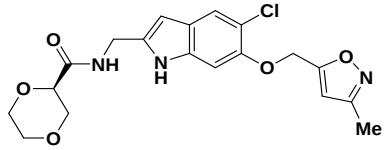
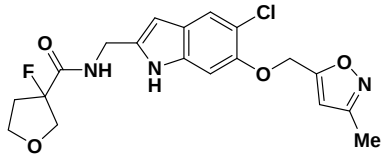
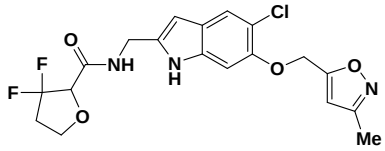
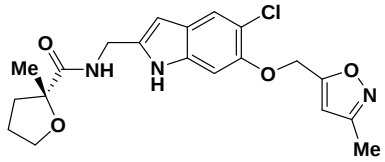
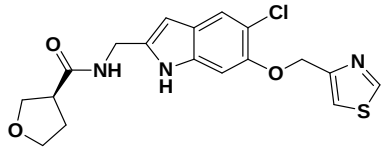
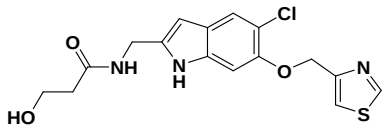
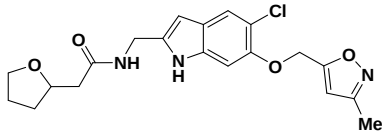
256		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida
257		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida
258		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-3-il)acetamida
259		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida
260		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metiloxetano-2-carboxamida
261		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-3-carboxamida
262		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida
263		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida
264		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida
265		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida

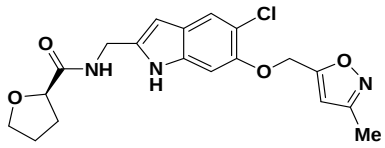
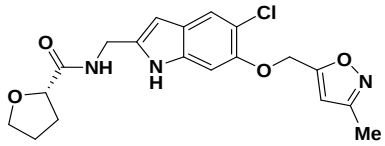
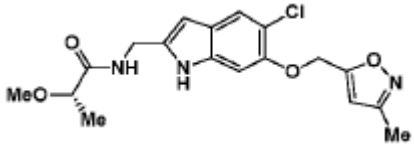
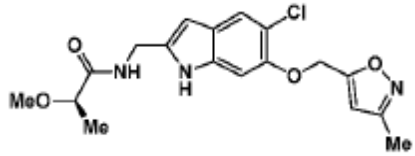
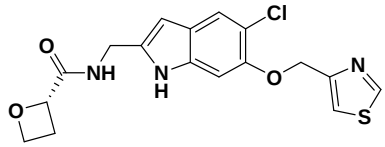
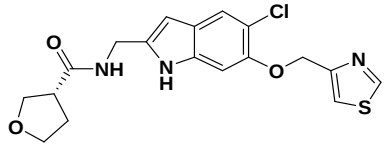
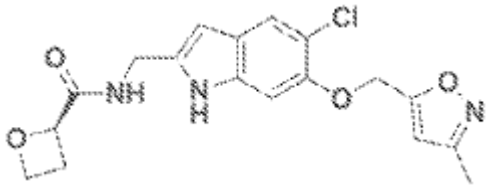
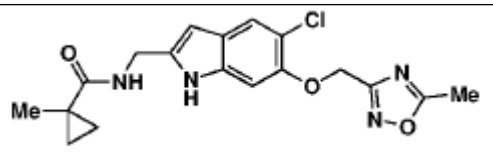
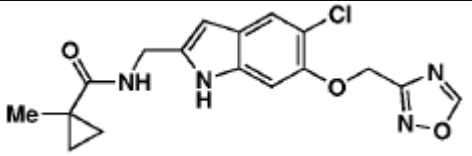
266		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida
267		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida
268		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida
269		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida
270		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida
271		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida
272		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida
273		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metiloxetano-3-carboxamida
274		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-3-carboxamida
275		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-cianooxetano-3-carboxamida

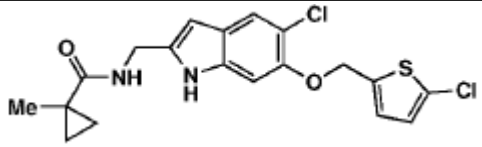
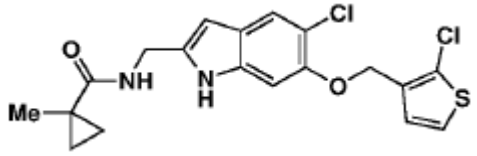
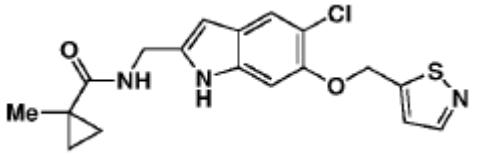
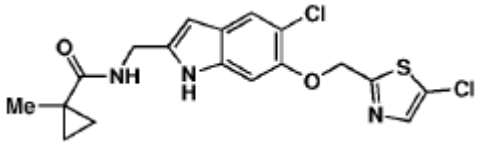
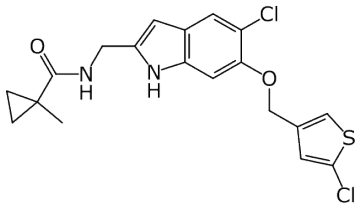
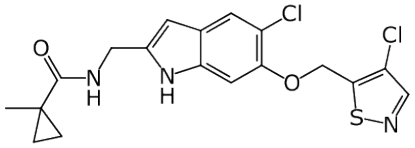
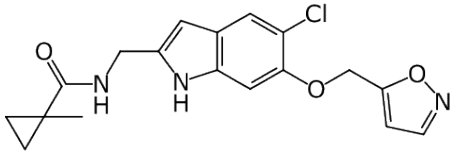
276		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida
277		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metiloxetano-3-carboxamida
278		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida
279		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(metoximetil)ciclopropano-1-carboxamida
280		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(metoximetil)ciclopropano-1-carboxamida
281		*(S)*-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida
282		*(R)*-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida
283		*(R)*-*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida
284		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida
285		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida

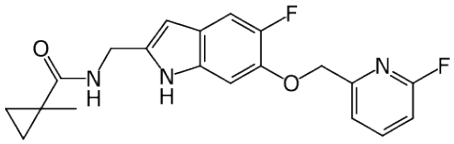
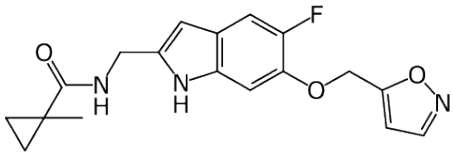
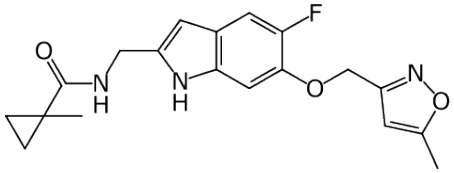
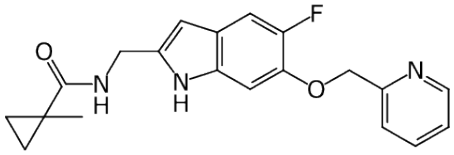
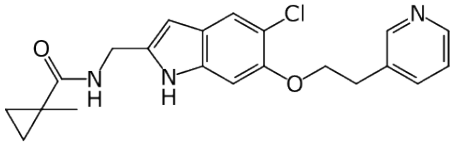
286		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxibutanamida
287		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxibutanamida
288		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(3-metiloxetan-3-il)acetamida
289		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida
290		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida
291		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida
292		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida
293		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida
294		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(difluorometoxi)acetamida

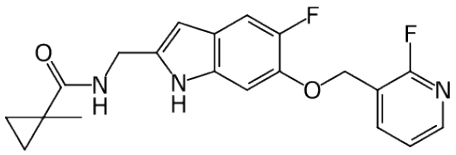
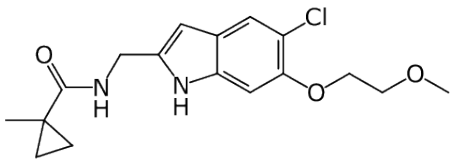
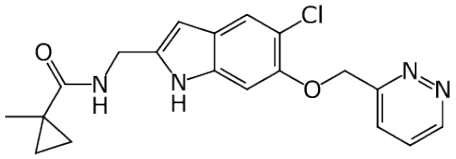
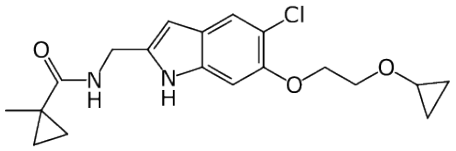
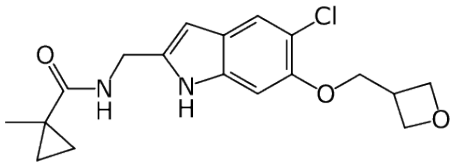
295		N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carboxamida
296		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-1-carboxamida
297		(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida y (1S,2*R*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida
298		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxabiciclo[2,1,1]hexano-4-carboxamida
299		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(2-metoxietoxi)acetamida
300		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-oxabiciclo[3,1,0]hexano-1-carboxamida
301		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxabiciclo[2,1,1]hexano-1-carboxamida

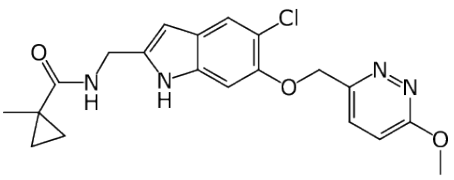
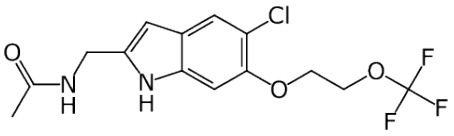
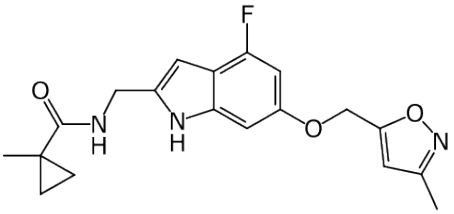
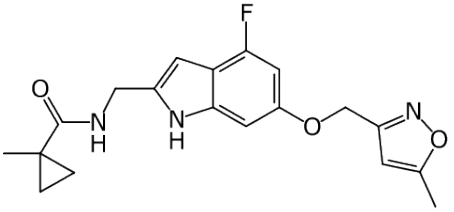
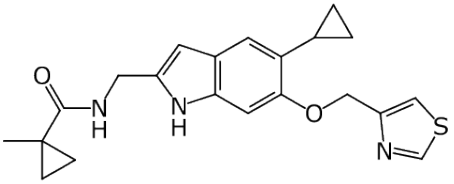
302		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4-metilmorfolina-3-carboxamida
303		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1,4-dioxano-2-carboxamida
304		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1,4-dioxano-2-carboxamida
305		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluorotetrahidrofuran-3-carboxamida
306		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluorotetrahidrofuran-2-carboxamida
307		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida
308		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida
309		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxipropanamida
310		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida

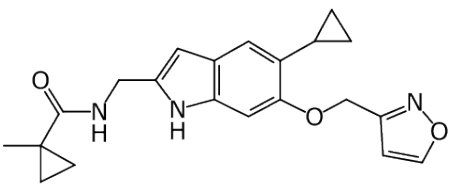
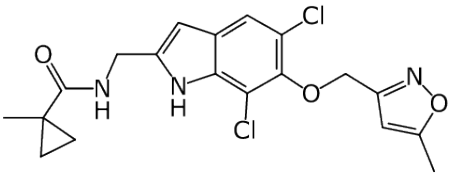
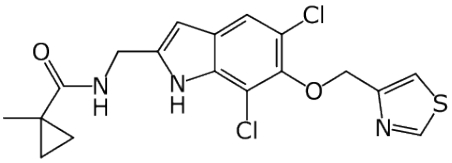
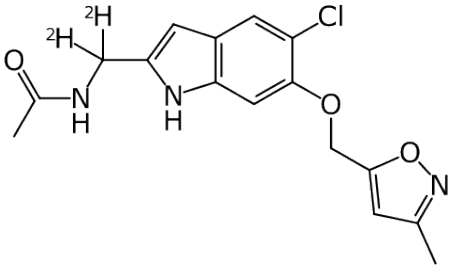
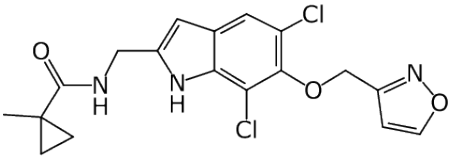
311		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofurano-2-carboxamida
312		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida
313		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida
314		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida
315		*(S)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida
316		*(R)*-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofurano-3-carboxamida
317		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida
318		*N*-((5-cloro-6-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
319		*N*-((6-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

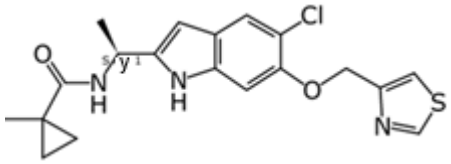
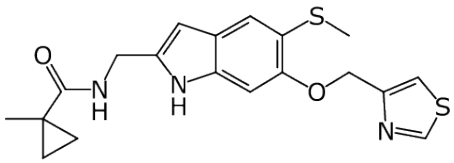
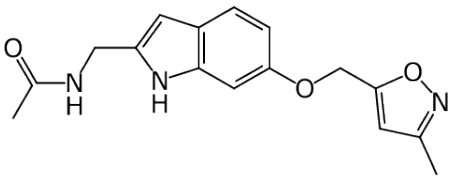
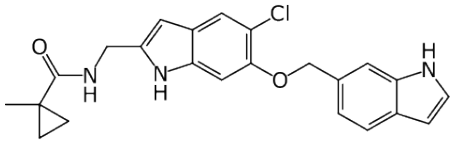
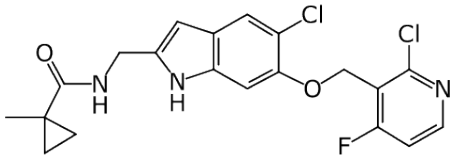
320		*N*-((5-cloro-6-((5-clorotiofen-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
321		*N*-((5-cloro-6-((2-clorotiofen-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
322		*N*-((5-cloro-6-(isotiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
323		*N*-((5-cloro-6-((5-clorotiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
324		*N*-((5-cloro-6-((5-clorotiofen-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
325		*N*-((5-cloro-6-((4-cloroisotiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
326		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

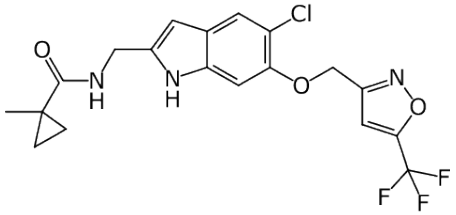
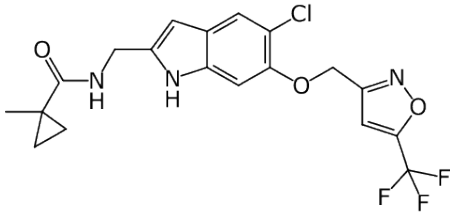
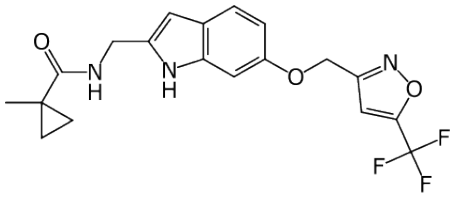
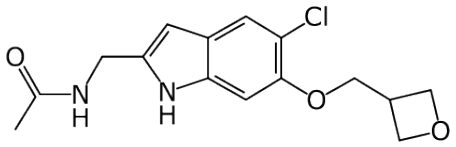
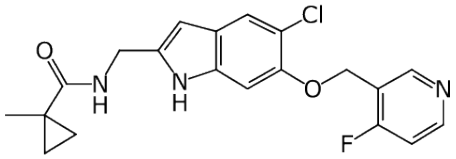
327		*N*-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
328		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
329		*N*-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
330		*N*-((5-fluoro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
331		*N*-((5-cloro-6-(2-(piridin-3-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

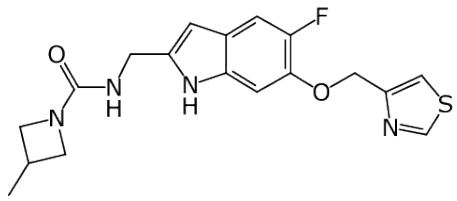
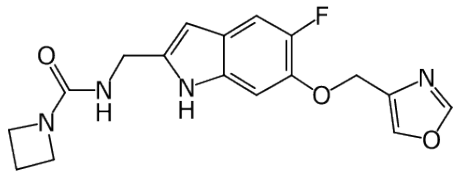
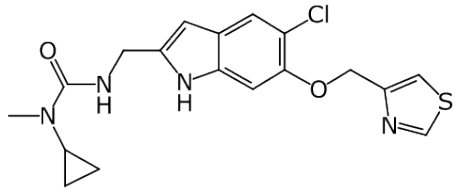
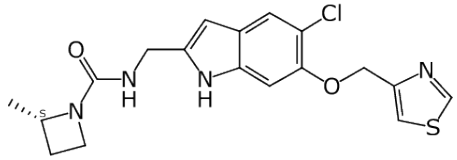
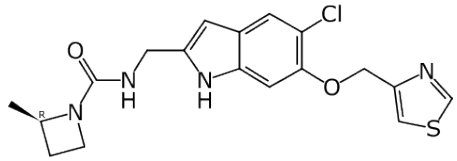
332		*N*-((5-fluoro-6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
333		*N*-((5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
334		*N*-((5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
335		*N*-((5-cloro-6-(2-ciclopropoxietoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
336		*N*-((5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

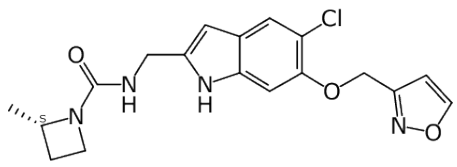
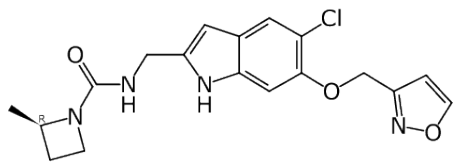
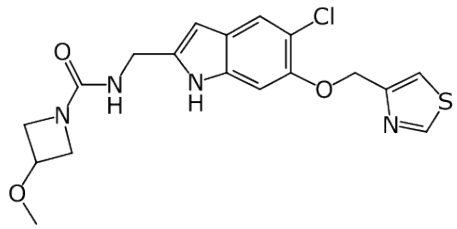
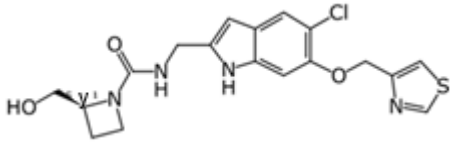
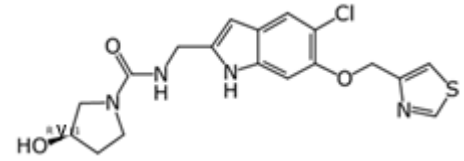
337		*N*-((5-cloro-6-((6-metoxipiridazin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
338		*N*-((5-cloro-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
339		*N*-((4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
340		*N*-((4-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
341		*N*-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

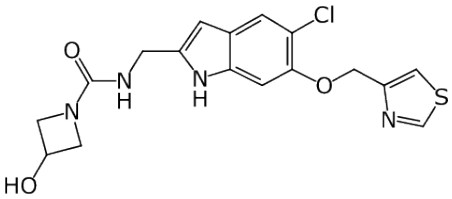
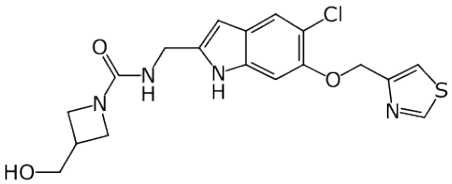
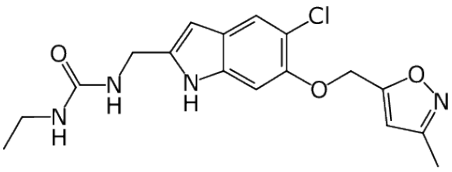
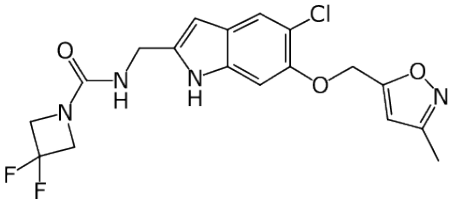
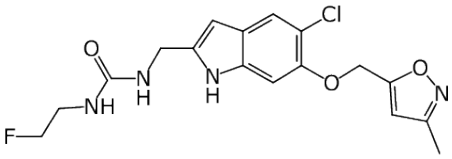
342		*N*-((5-ciclopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
343		*N*-((5,7-dicloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
344		*N*-((5,7-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
345		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil-*d*2)acetamida
346		*N*-((5,7-dicloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

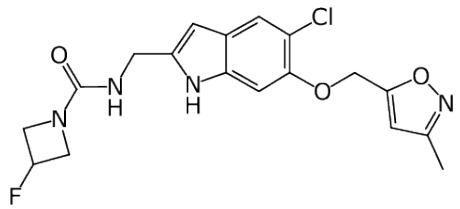
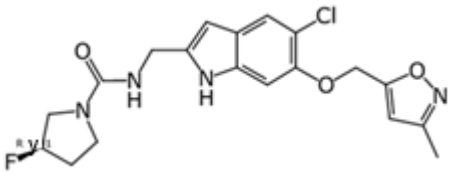
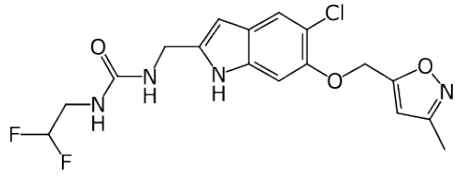
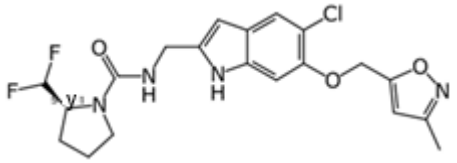
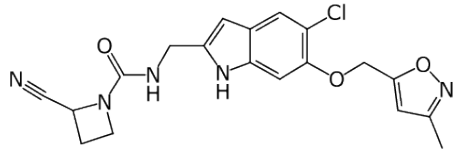
347		(*S*)-*N*-(1-(5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida y (*R*)-*N*-(1-(5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
348		1-metil-*N*-((5-(metiltio)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
349		*N*-((6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
350		*N*-((6-((1*H*-indol-6-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
351		*N*-((5-cloro-6-((2-cloro-4-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

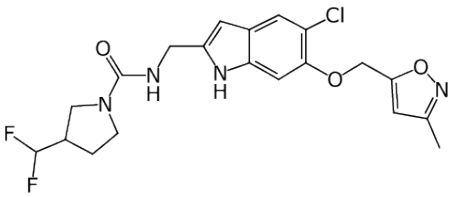
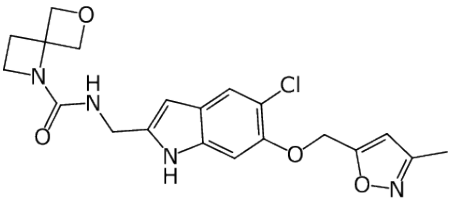
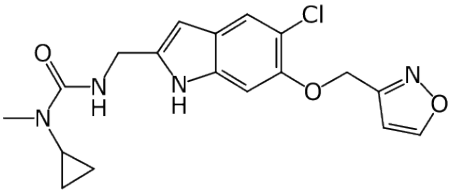
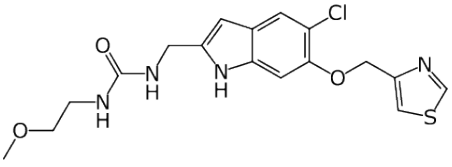
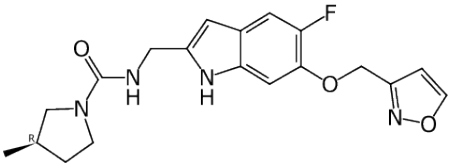
352		*N*-((5-cloro-6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
353		*N*-((5-cloro-6-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
354		1-metil-*N*-((6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
355		*N*-((5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
356		*N*-((5-cloro-6-((4-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

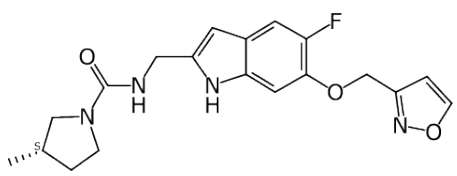
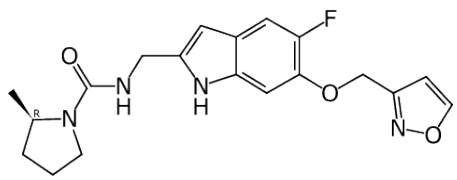
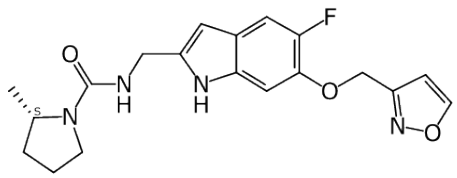
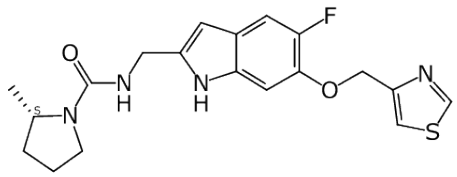
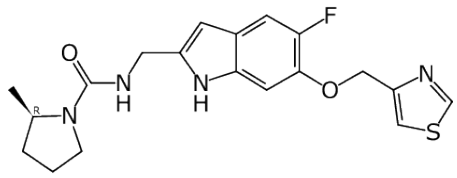
357		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida
358		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
359		3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1-metilurea
360		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida
361		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida

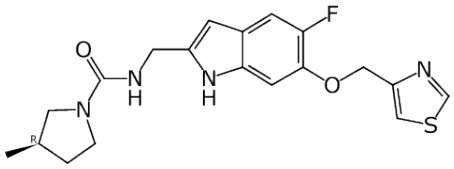
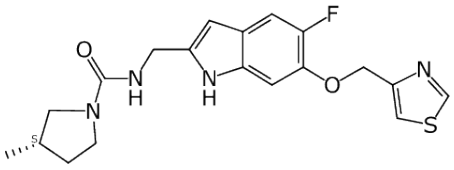
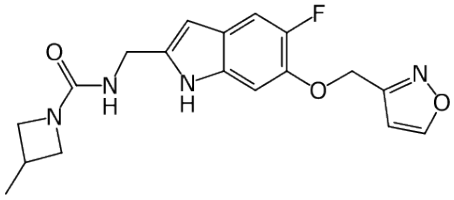
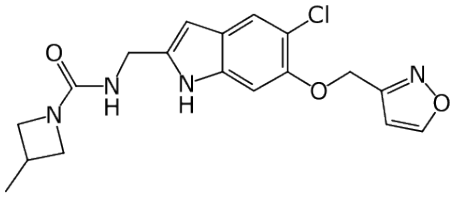
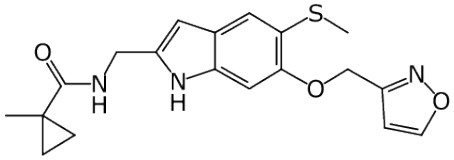
362		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida
363		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida
364		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida
365		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxamida y (*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxamida
366		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida y (*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

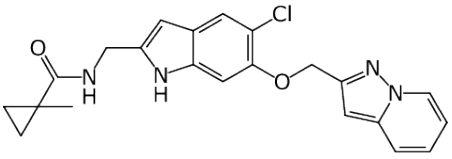
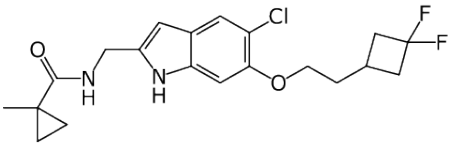
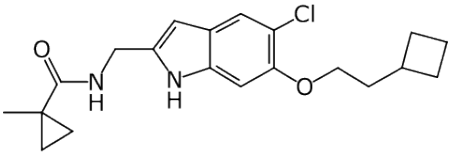
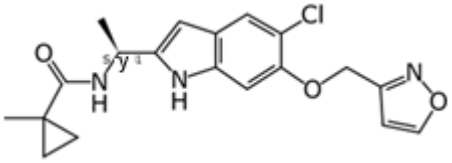
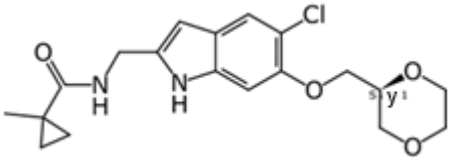
367		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida
368		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxamida
369		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-etilurea
370		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida
371		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(2-fluoroetil)urea

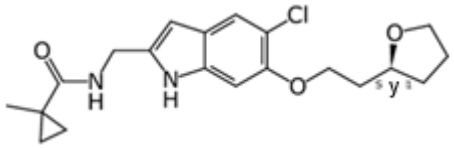
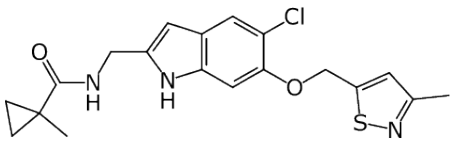
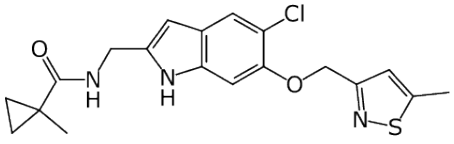
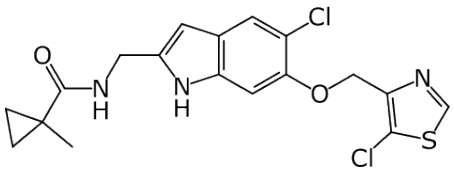
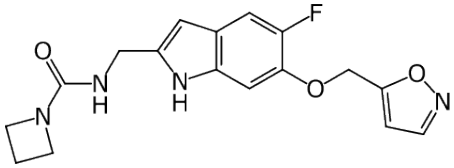
372		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida
373		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida y (*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida
374		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(2,2-difluoroetil)urea
375		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxamida y (*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxamida
376		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianoazetidina-1-carboxamida

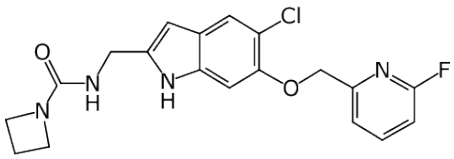
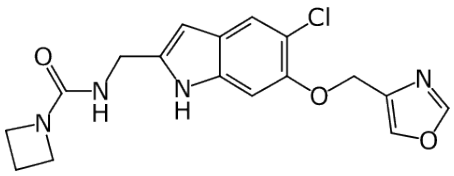
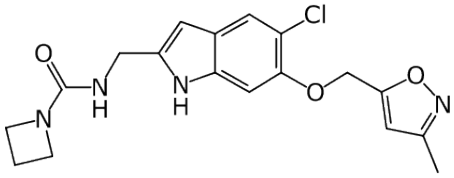
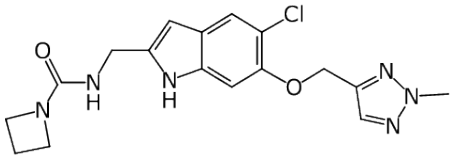
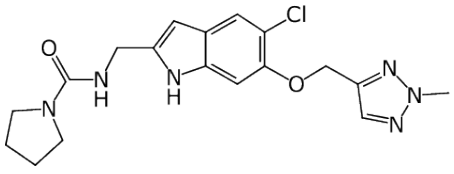
377		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxamida
378		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-6-oxa-1-azaespiro[3,3]heptano-1-carboxamida
379		3-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1-metilurea
380		1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(2-metoxietil)urea
381		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida

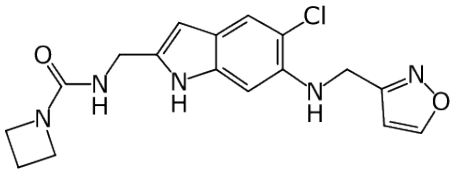
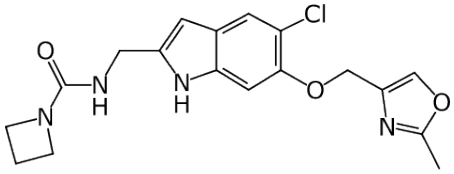
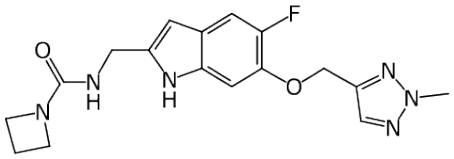
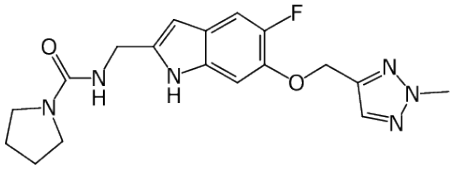
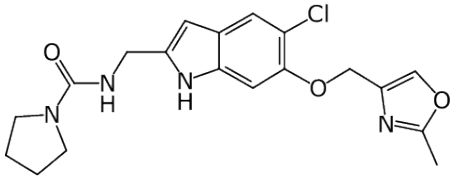
382		(*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
383		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida
384		(*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida
385		(*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida
386		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida

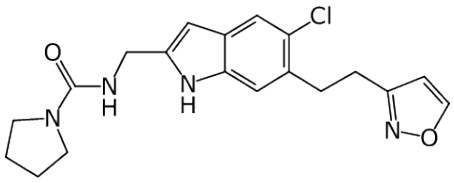
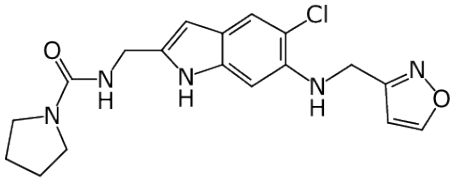
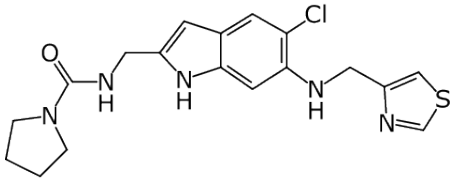
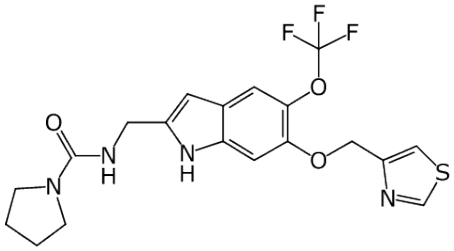
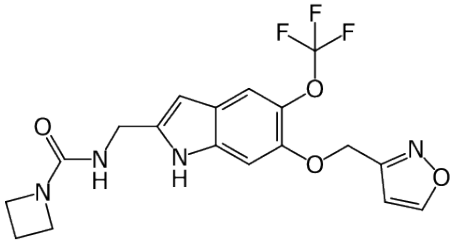
387		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
388		(*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
389		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida
390		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida
391		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(metiltio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

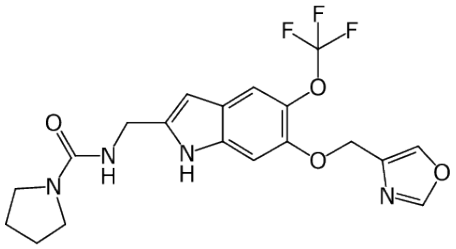
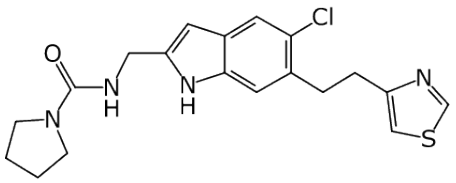
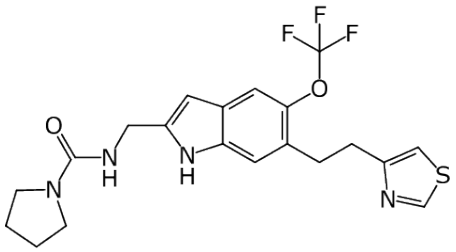
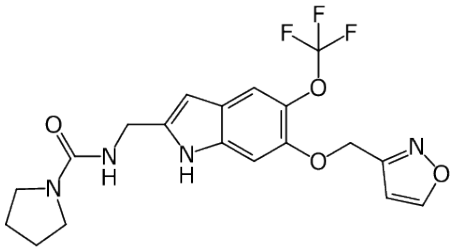
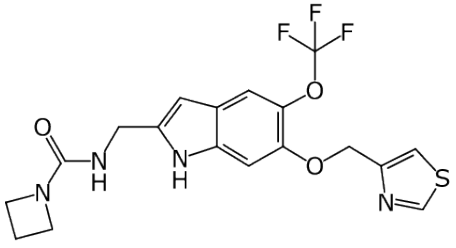
392		*N*-((5-cloro-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
393		*N*-((5-cloro-6-(2-(3,3-difluorociclobutil)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
394		*N*-((5-cloro-6-(2-ciclobutiletoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
395		(*S*)-*N*-(1-(5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida y (*R*)-*N*-(1-(5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
396		(*S*)-*N*-((6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida y (*R*)-*N*-((6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

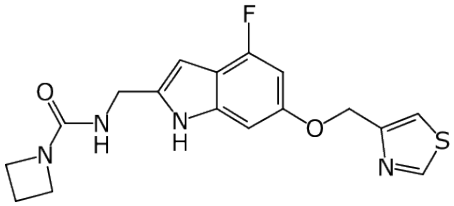
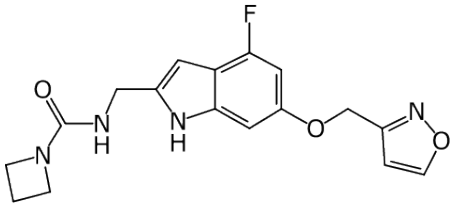
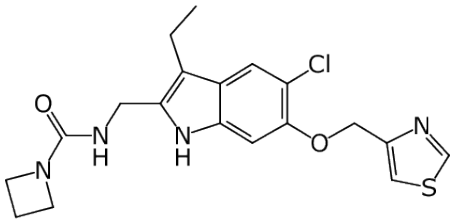
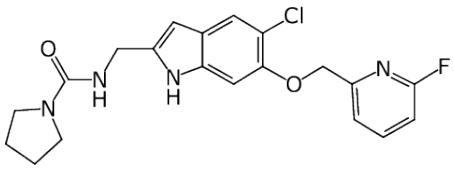
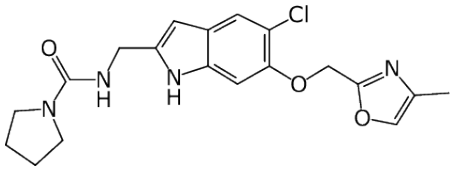
397		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida y (*R*)-*N*-((5-cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
398		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisotiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
399		*N*-((5-cloro-6-((5-metilisotiazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
400		*N*-((5-cloro-6-((5-clorotiazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
401		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

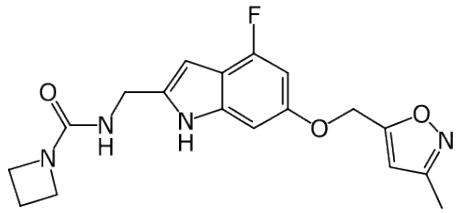
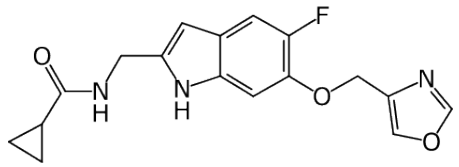
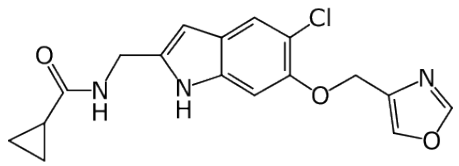
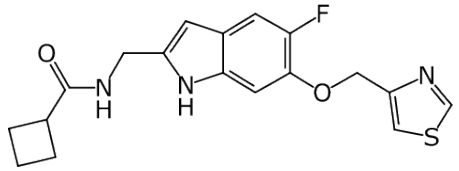
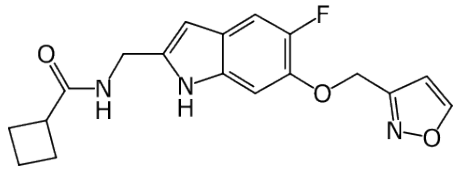
402		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
403		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
404		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
405		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
406		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

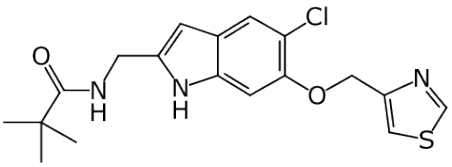
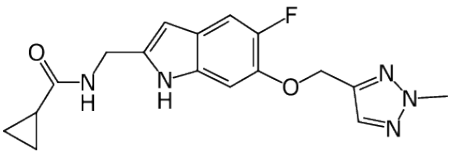
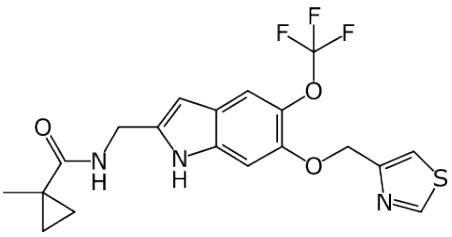
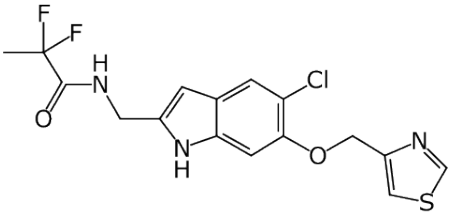
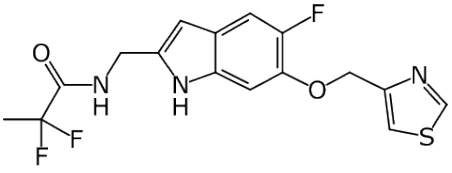
407		*N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
408		*N*-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
409		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
410		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
411		*N*-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

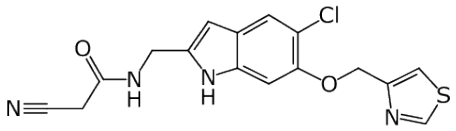
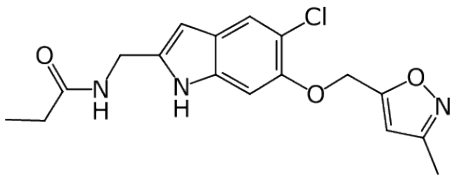
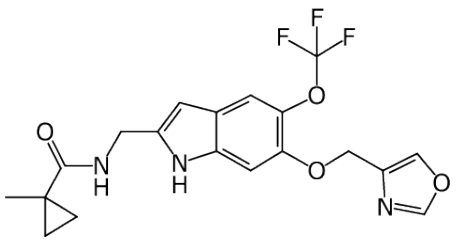
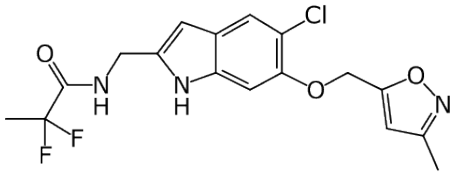
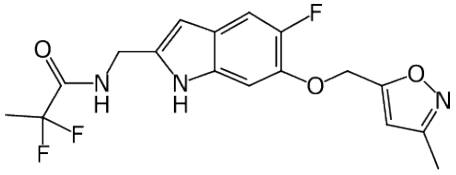
412		*N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
413		*N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
414		*N*-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
415		*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
416		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

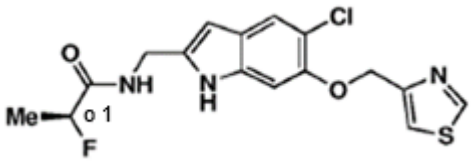
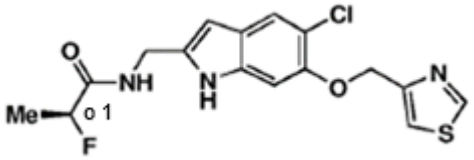
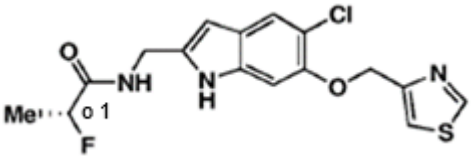
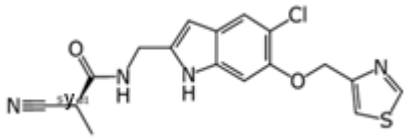
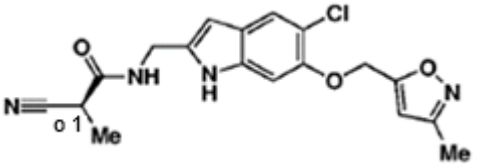
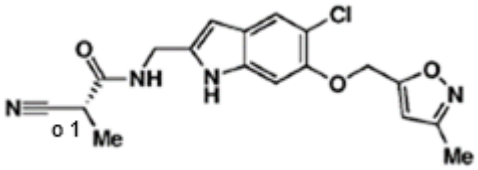
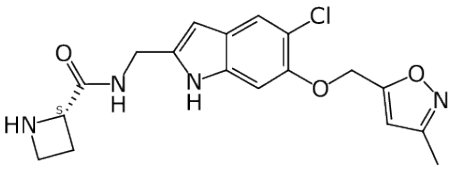
417		*N*-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
418		*N*-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
419		*N*-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
420		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
421		*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

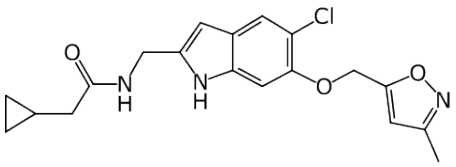
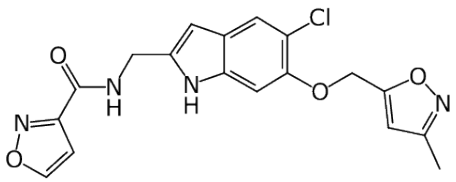
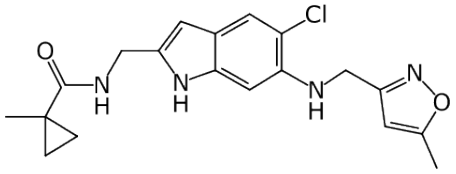
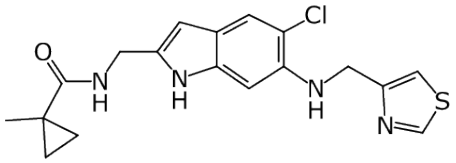
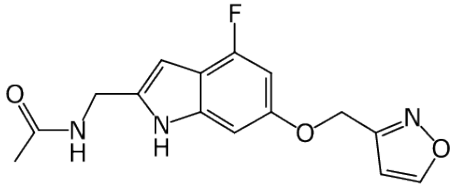
422		*N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
423		*N*-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
424		*N*-((5-cloro-3-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
425		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
426		*N*-((5-cloro-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

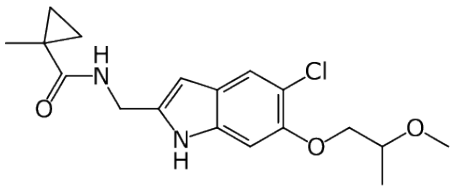
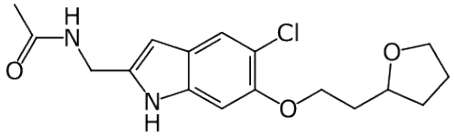
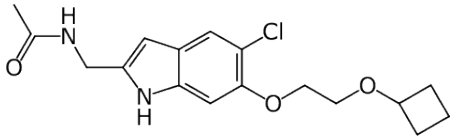
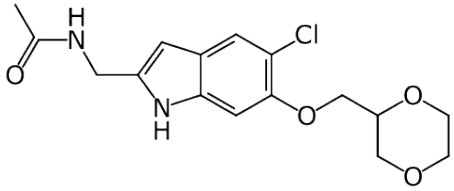
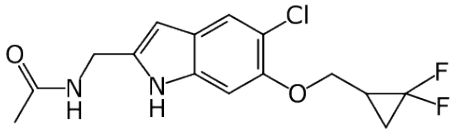
427		*N*-((4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
428		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
429		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
430		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida
431		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida

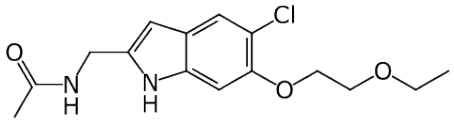
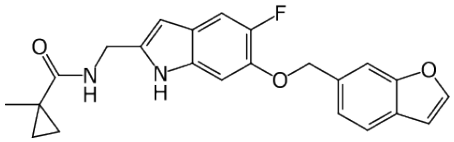
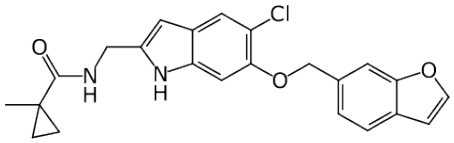
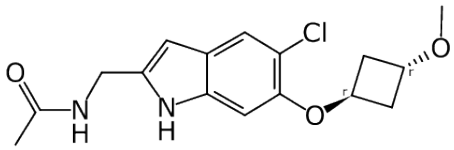
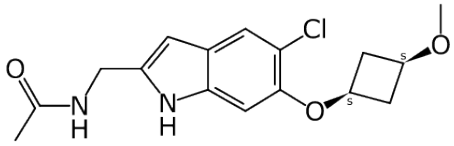
432		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pivalamida
433		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
434		1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
435		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-difluoropropanamida
436		2,2-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida

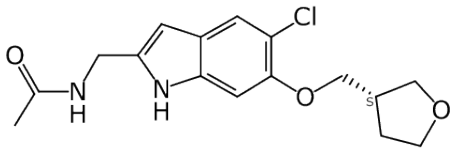
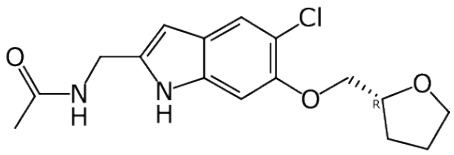
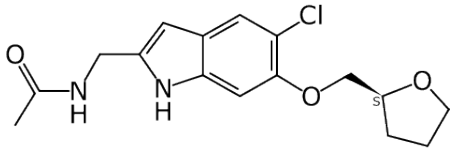
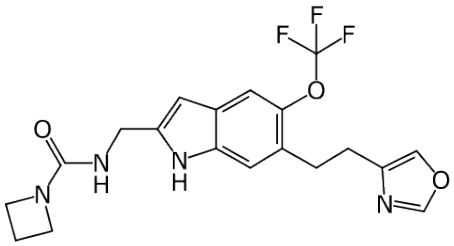
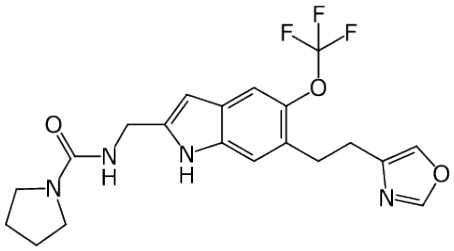
437		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianoacetamida
438		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida
439		1-metil-*N*-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
440		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-difluoropropanamida
441		2,2-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida

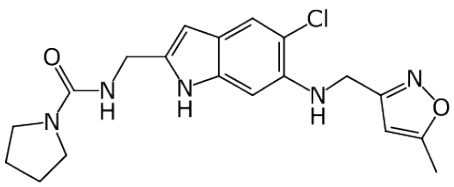
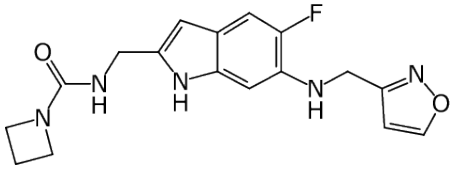
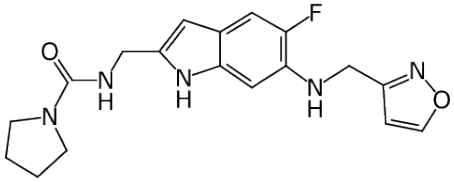
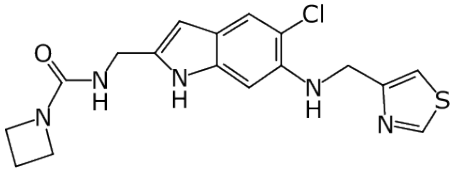
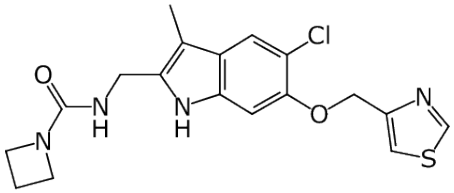
442		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida y (*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida
443		(*S* o *R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida
444		(*R* o *S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida
445		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida y (*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida
446		(*R* o *S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida
447		(*S* o *R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida
448		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-2-carboxamida

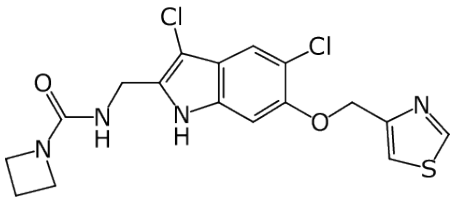
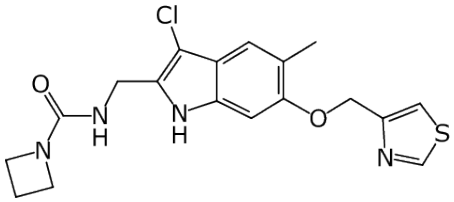
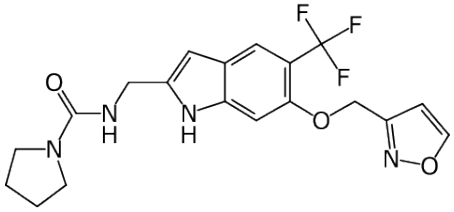
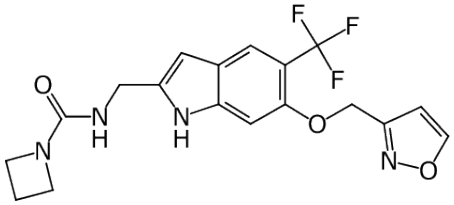
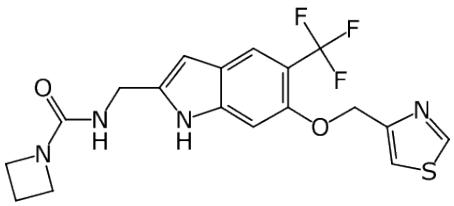
449		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-ciclopropilacetamida
450		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida
451		*N*-((5-cloro-6-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
452		*N*-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
453		*N*-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

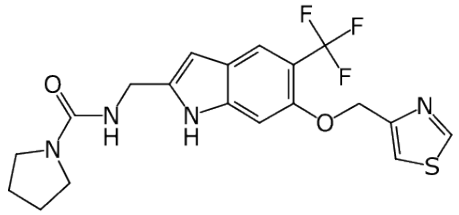
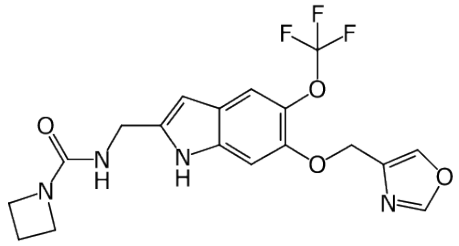
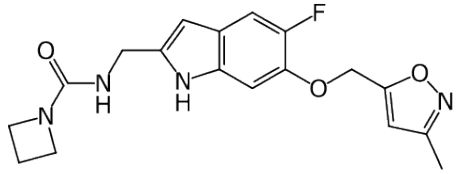
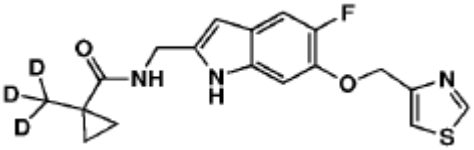
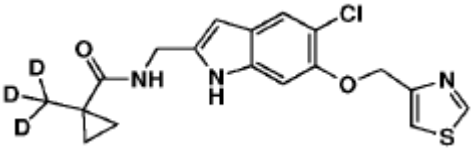
454		*N*-((5-cloro-6-(2-metoxipropoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
455		*N*-((5-cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
456		*N*-((5-cloro-6-(2-ciclobutoxietoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
457		*N*-((6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
458		*N*-((5-cloro-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

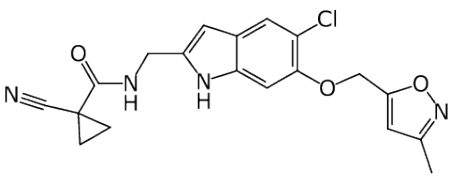
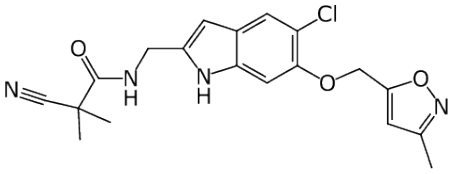
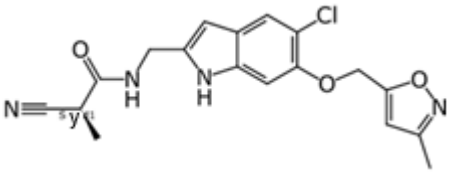
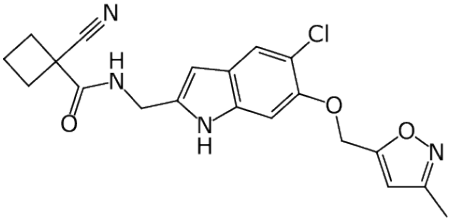
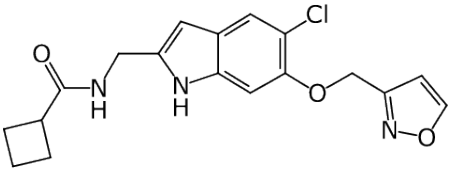
459		*N*-((5-cloro-6-(2-etoxietoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
460		*N*-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
461		*N*-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
462		*N*-((5-cloro-6-((trans)-3-metoxiciclobutoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
463		*N*-((5-cloro-6-((cis)-3-metoxiciclobutoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

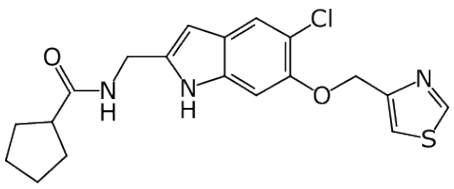
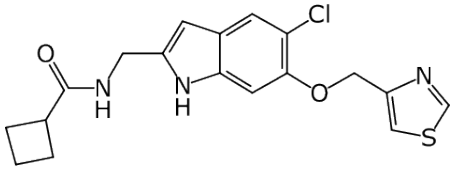
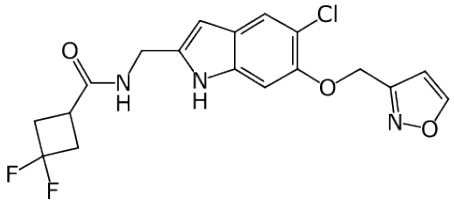
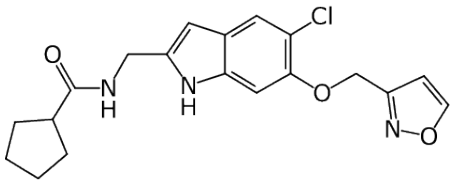
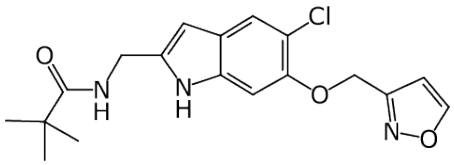
464		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
465		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
466		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
467		*N*-((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
468		*N*-((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

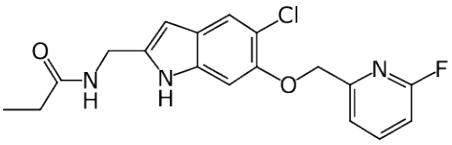
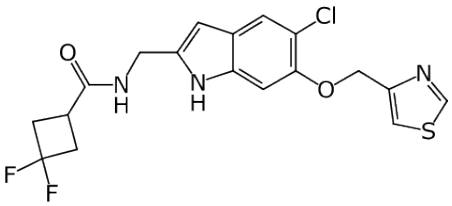
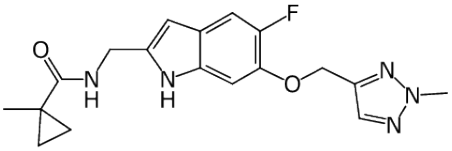
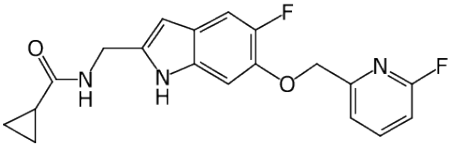
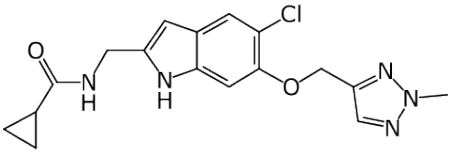
469		*N*-((5-cloro-6-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
470		*N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
471		*N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
472		*N*-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
473		*N*-((5-cloro-3-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

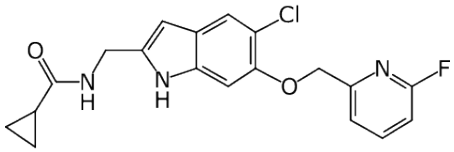
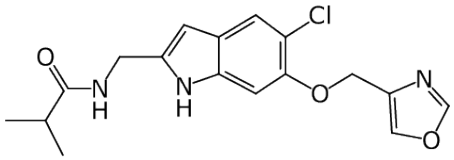
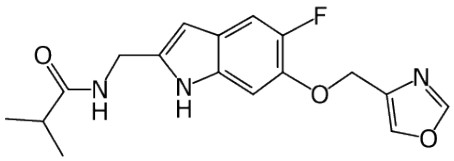
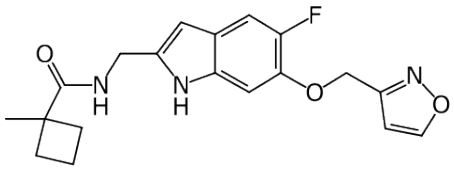
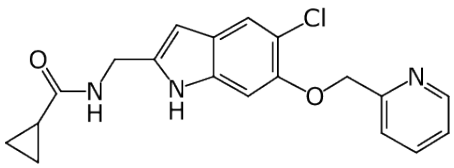
474		*N*-((3,5-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
475		*N*-((3-cloro-5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
476		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
477		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
478		*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

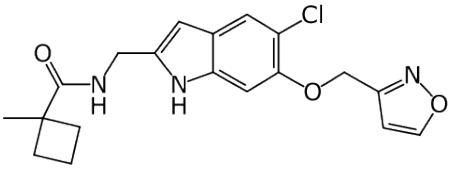
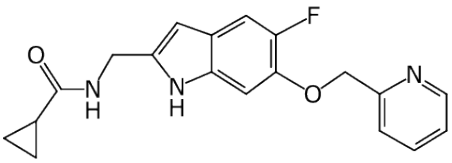
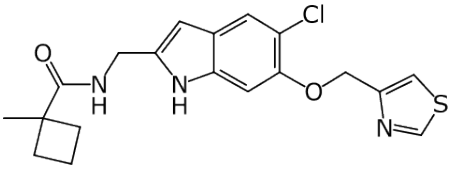
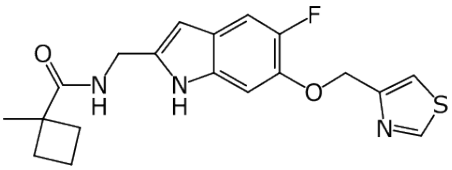
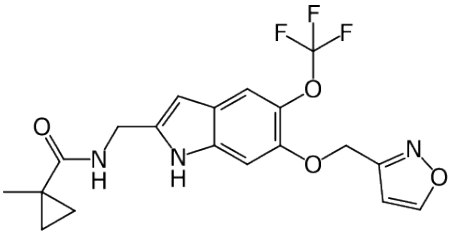
479		*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
480		*N*-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
481		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
482		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(metil-*d*3)ciclopropano-1-carboxamida
483		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(metil-*d*3)ciclopropano-1-carboxamida

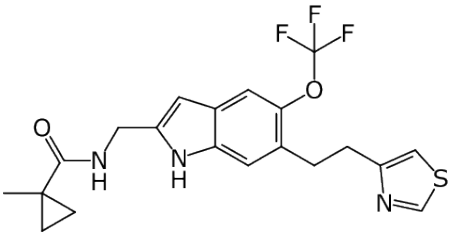
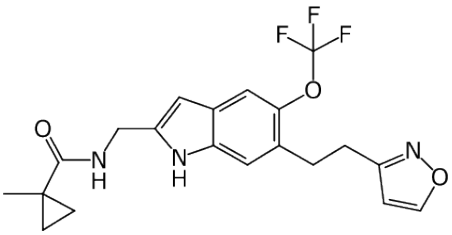
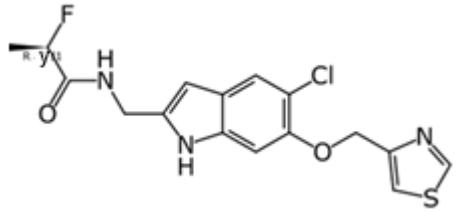
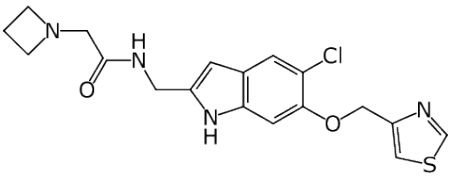
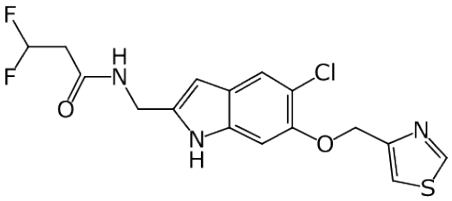
484		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-cianociclopropano-1-carboxamida
485		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-ciano-2-metilpropanamida
486		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida y (*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida
487		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-cianociclobutano-1-carboxamida
488		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida

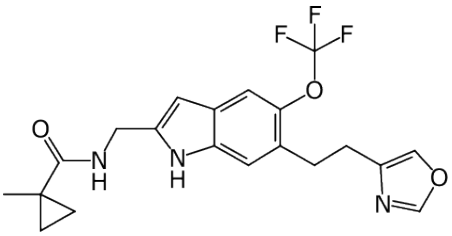
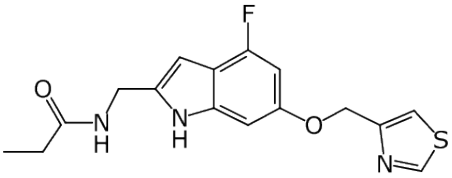
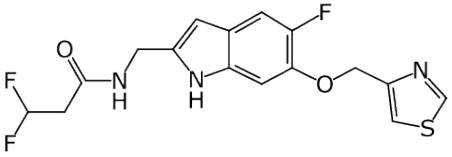
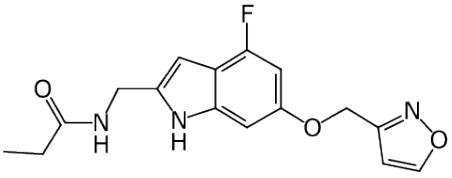
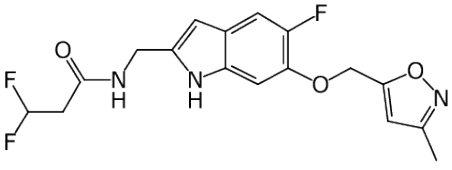
489		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopentanocarboxamida
490		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida
491		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida
492		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopentanocarboxamida
493		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pivalamida

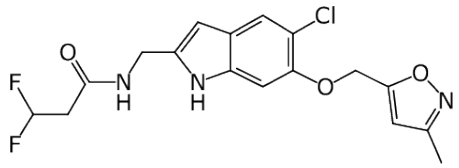
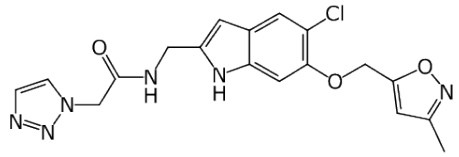
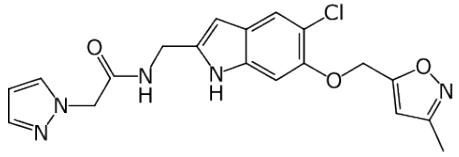
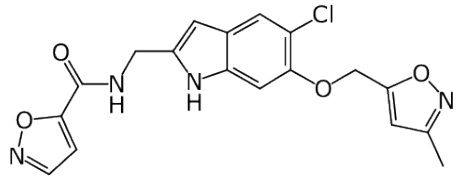
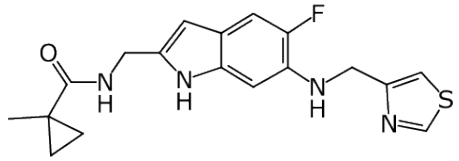
494		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida
495		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida
496		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
497		*N*-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
498		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida

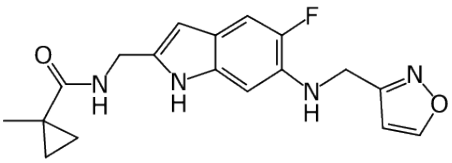
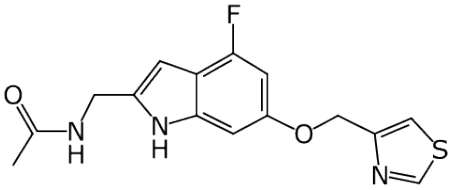
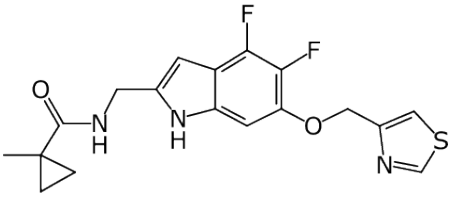
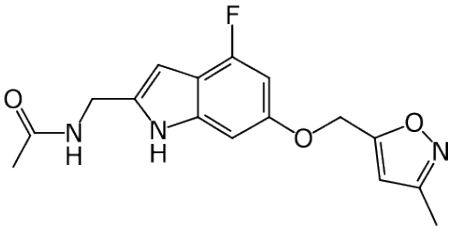
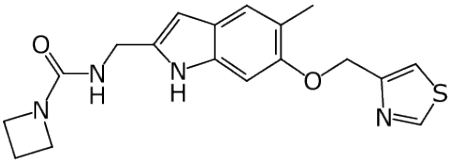
499		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
500		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida
501		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida
502		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida
503		*N*-((5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida

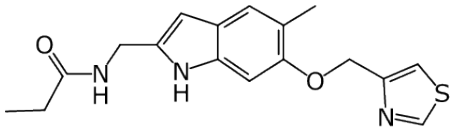
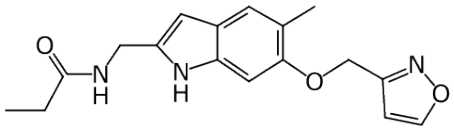
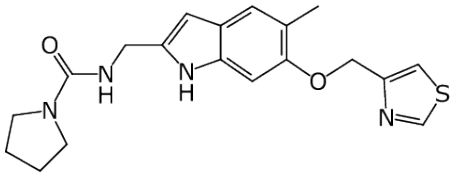
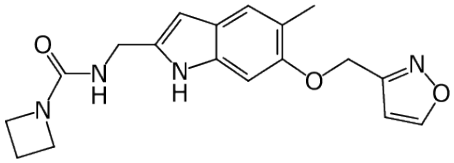
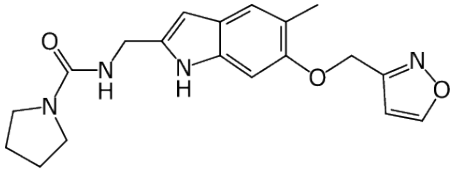
504		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida
505		*N*-((5-fluoro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
506		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida
507		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida
508		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

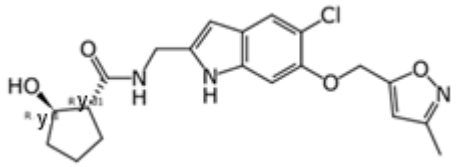
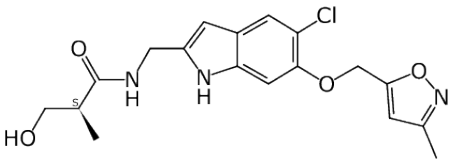
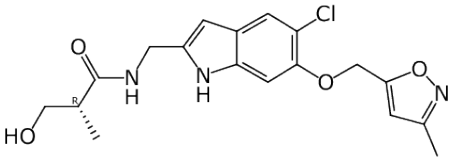
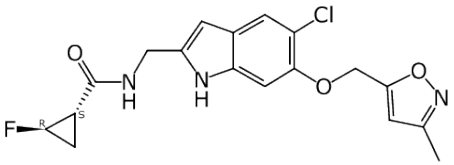
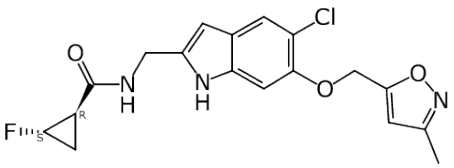
509		1-metil-*N*-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
510		*N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
511		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida y (*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida
512		2-(azetidin-1-il)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
513		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluoropropanamida

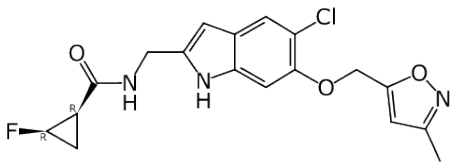
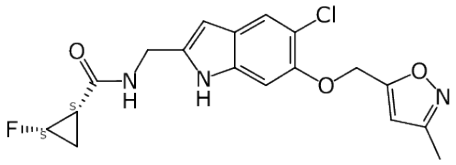
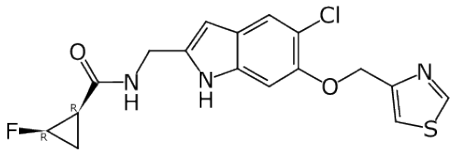
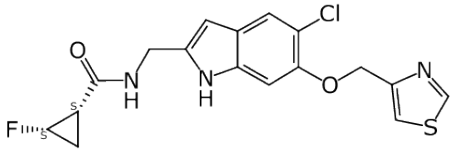
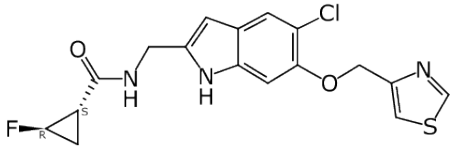
514		1-metil-*N*-((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
515		*N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida
516		3,3-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida
517		*N*-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida
518		3,3-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida

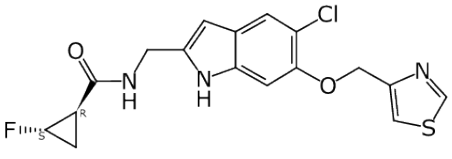
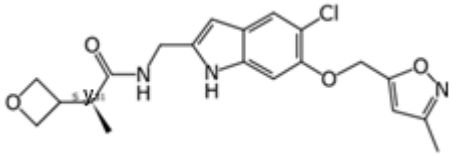
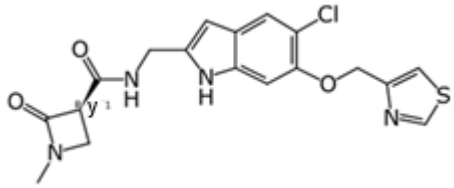
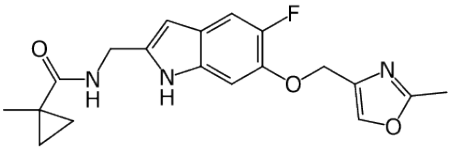
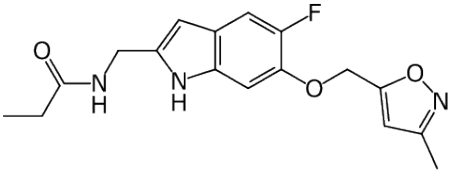
519		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluoropropanamida
520		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida
521		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)acetamida
522		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isoxazol-5-carboxamida
523		*N*-((5-fluoro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

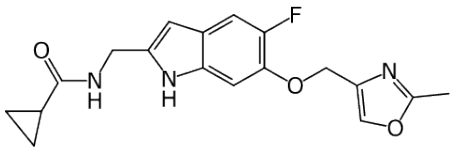
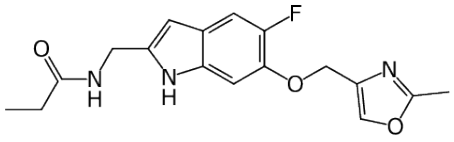
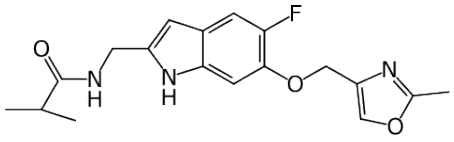
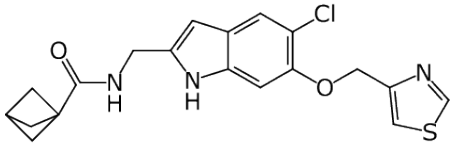
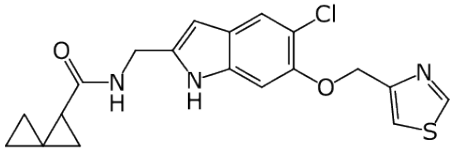
524		*N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
525		*N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
526		*N*-((4,5-difluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
527		*N*-((4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
528		*N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

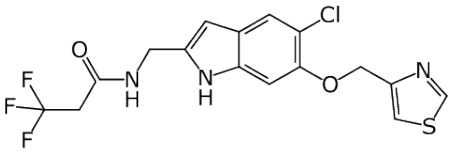
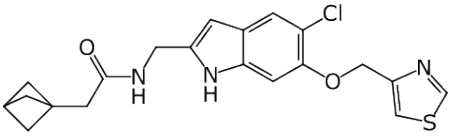
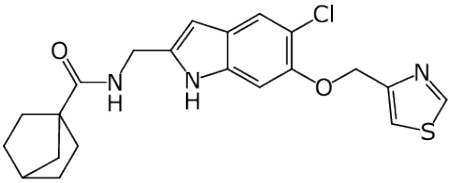
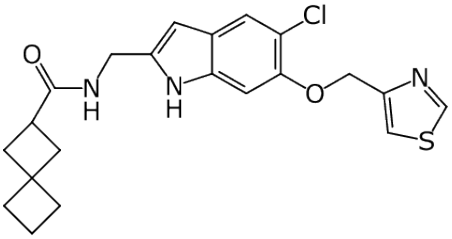
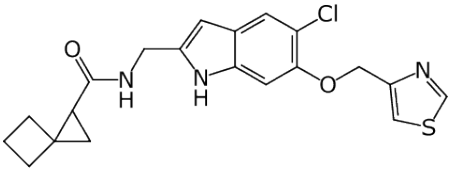
529		*N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida
530		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida
531		*N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
532		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
533		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

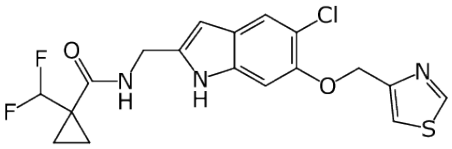
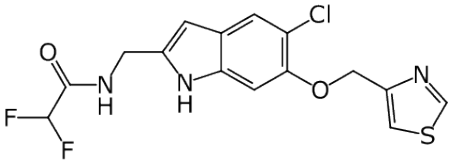
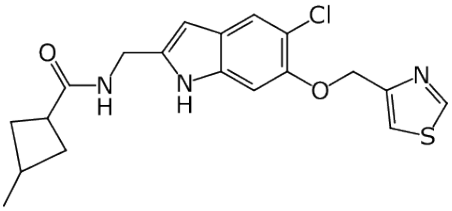
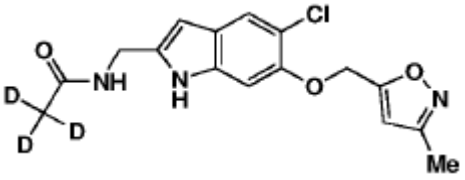
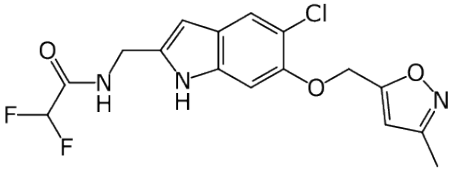
534		(1*R*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida y (1*S*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida
535		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida
536		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida
537		(1*S*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
538		(1*R*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

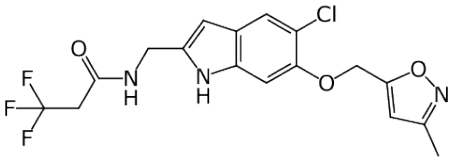
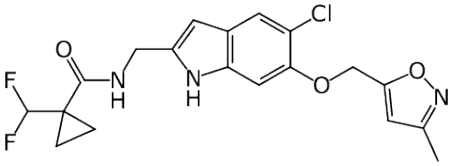
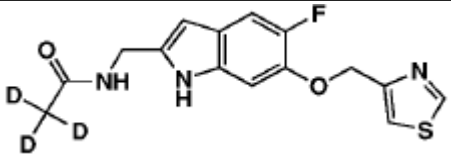
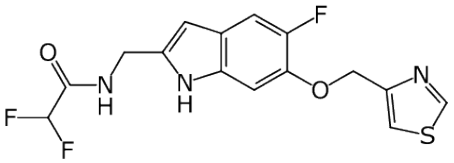
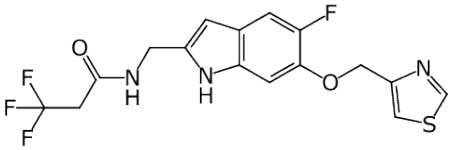
539		(1*R*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
540		(1*S*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
541		(1*R*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
542		(1*S*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
543		(1*S*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida

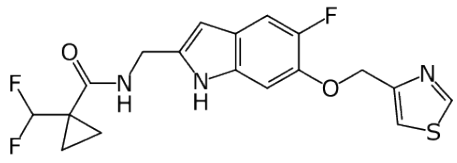
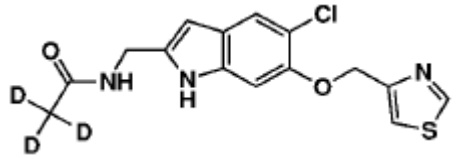
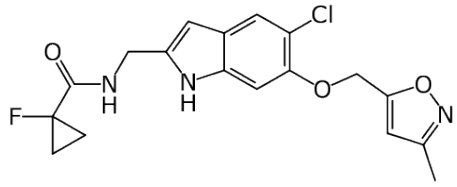
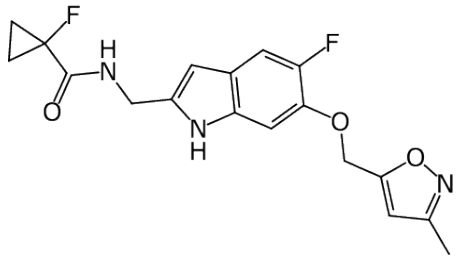
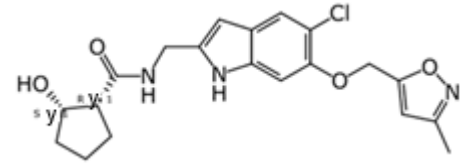
544		(1*R*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida
545		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-3-il)propenamida y (*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-3-il)propanamida
546		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxoazetidina-3-carboxamida y (*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxoazetidina-3-carboxamida
547		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
548		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida

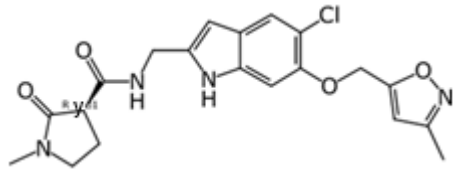
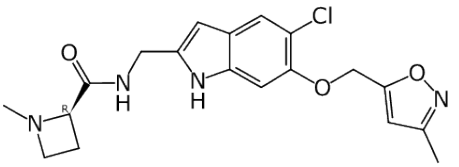
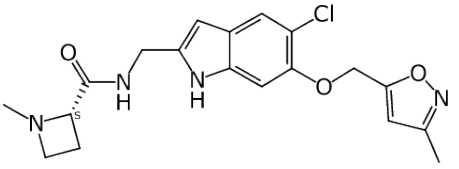
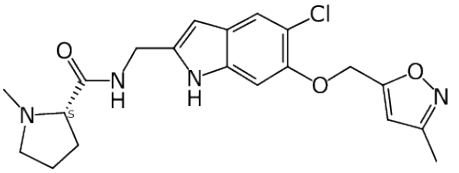
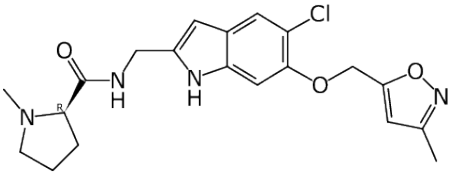
549		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida
550		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida
551		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida
552		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxamida
553		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)espiro[2,2]pentano-1-carboxamida

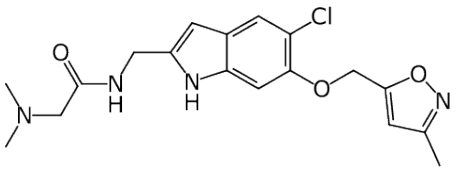
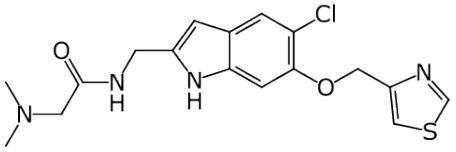
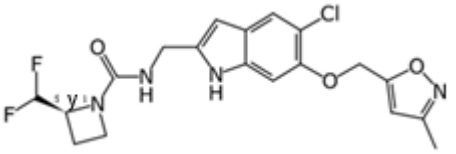
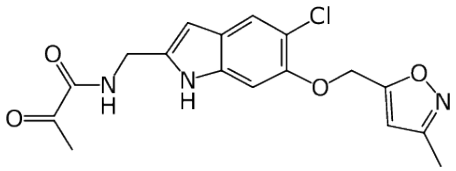
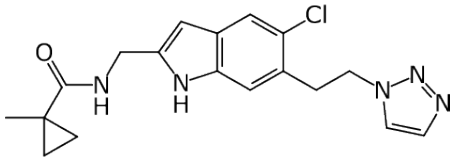
554		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropanamida
555		2-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
556		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxamida
557		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)espiro[3,3]heptano-2-carboxamida
558		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)espiro[2,3]hexano-1-carboxamida

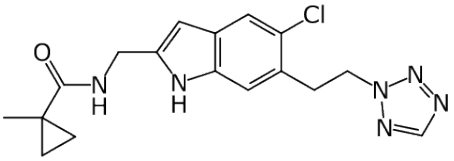
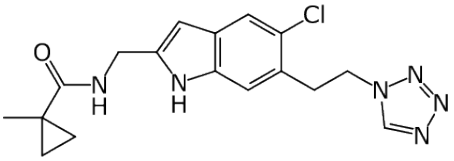
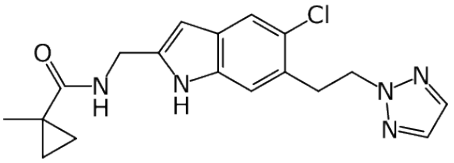
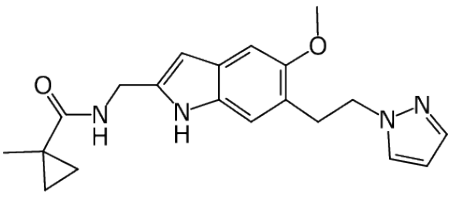
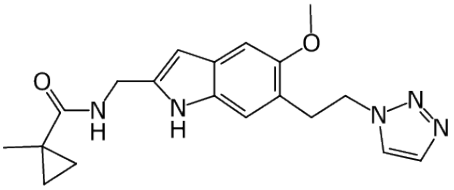
559		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxamida
560		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida
561		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilciclobutano-1-carboxamida
562		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida-2,2,2-*d*3
563		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

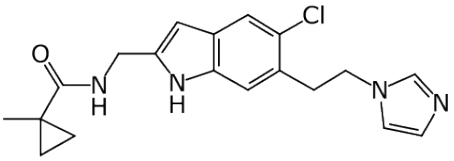
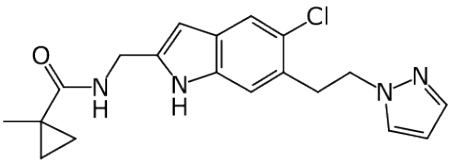
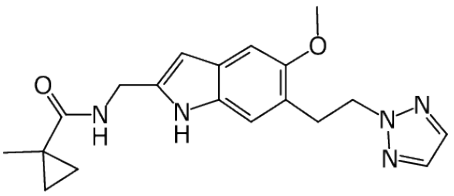
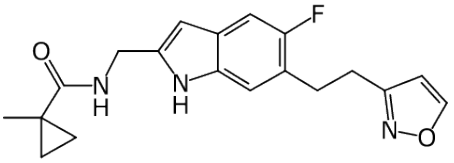
564		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropanamida
565		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxamida
566		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida-2,2,2-*d*3
567		2,2-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
568		3,3,3-trifluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida

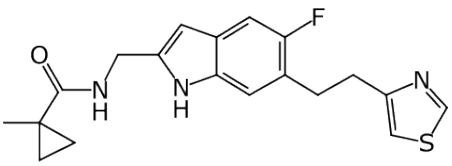
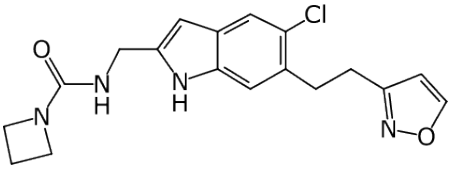
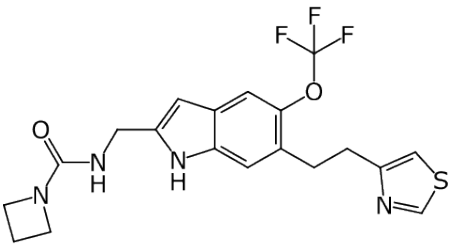
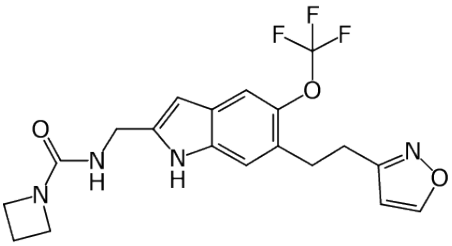
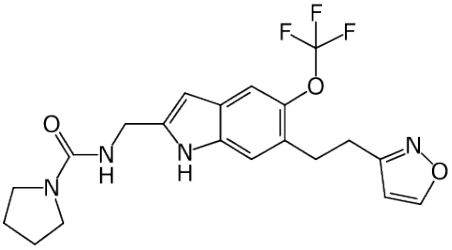
569		1-(difluorometil)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
570		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida-2,2,2-*d*3
571		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida
572		1-fluoro-*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
573		(1*R*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida y (1*S*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida

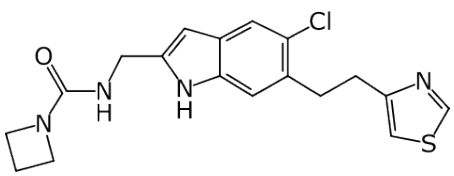
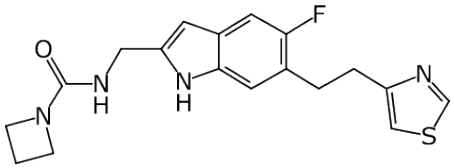
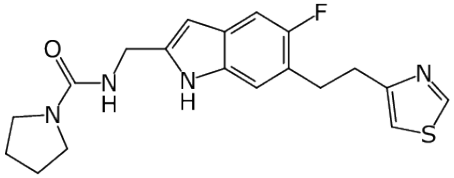
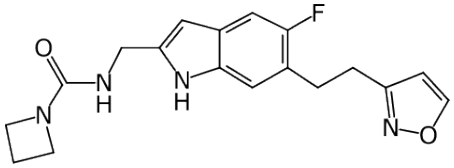
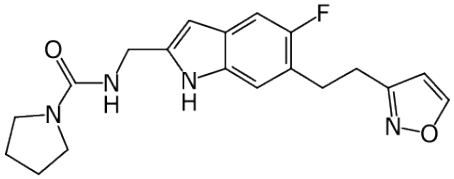
574		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxopirrolidina-3-carboxamida y (*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxopirrolidina-3-carboxamida
575		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida
576		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida
577		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida
578		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida

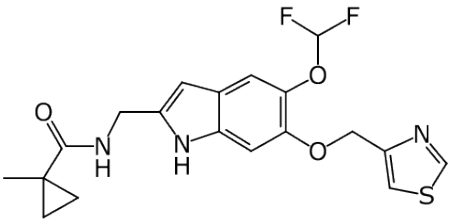
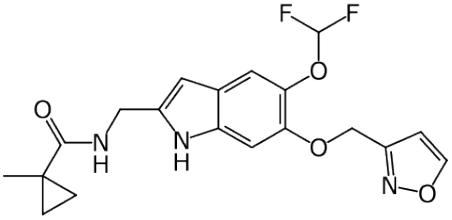
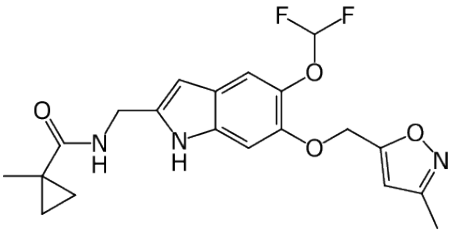
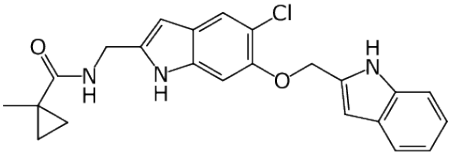
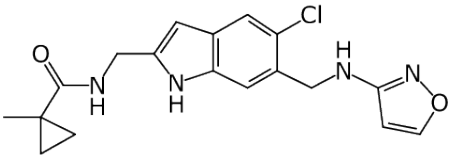
579		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(dimetilamino)acetamida
580		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(dimetilamino)acetamida
581		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)azetidina-1-carboxamida y (*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)azetidina-1-carboxamida
582		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxopropanamida
583		N-((6-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

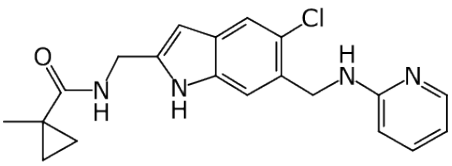
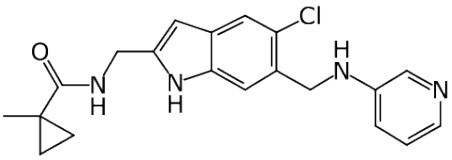
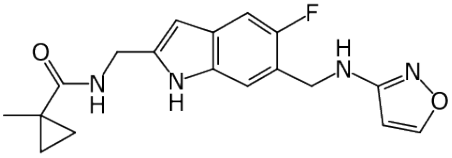
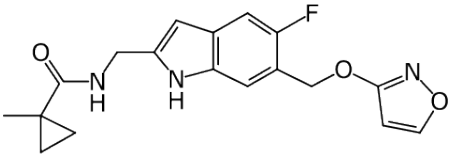
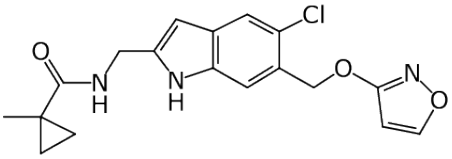
584		*N*-((6-(2-(2*H*-tetrazol-2-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
585		*N*-((6-(2-(1*H*-tetrazol-1-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
586		*N*-((6-(2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
587		*N*-((6-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
588		*N*-((6-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

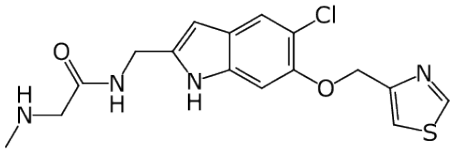
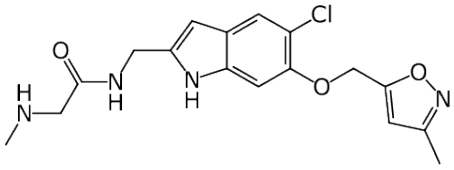
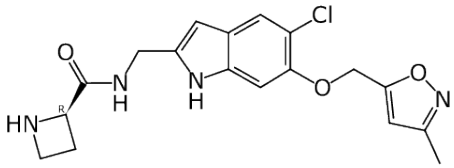
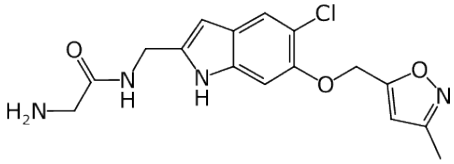
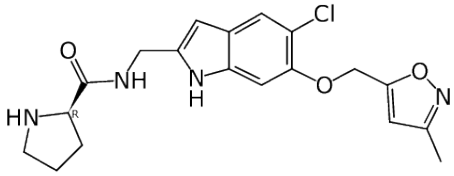
589		*N*-((6-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
590		*N*-((6-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
591		*N*-((6-(2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
592		N-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
593		N-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

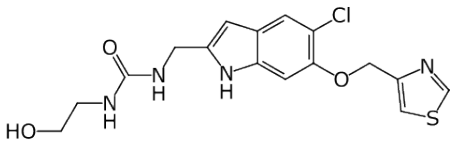
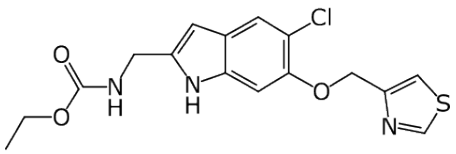
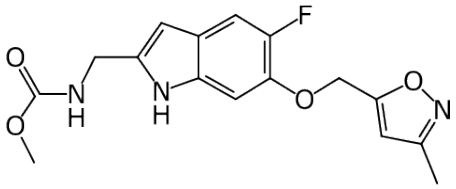
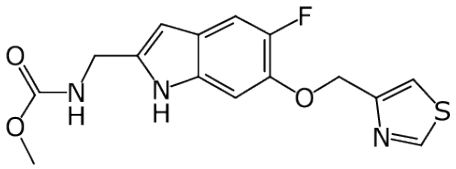
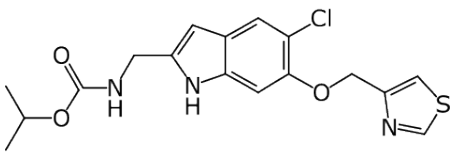
594		*N*-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
595		*N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
596		*N*-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
597		*N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
598		*N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

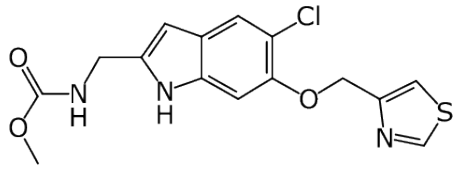
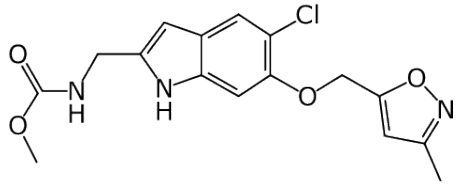
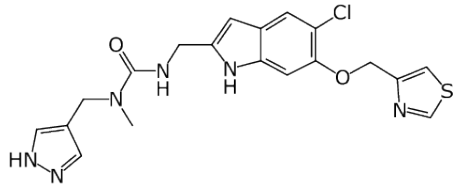
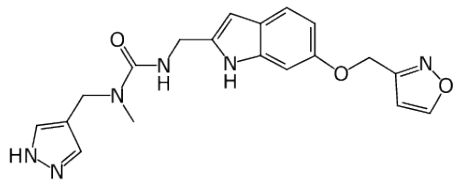
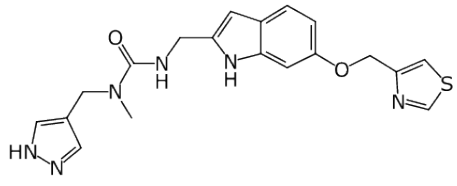
599		*N*-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
600		N-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
601		*N*-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
602		N-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
603		*N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

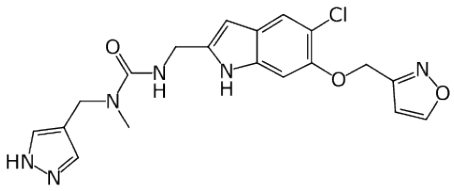
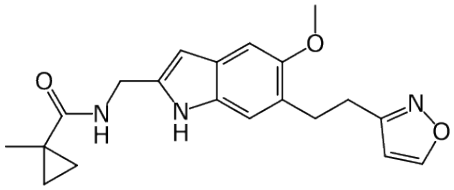
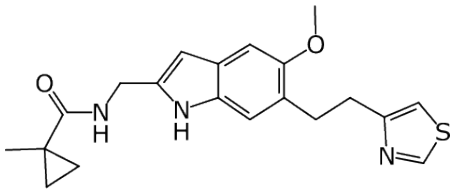
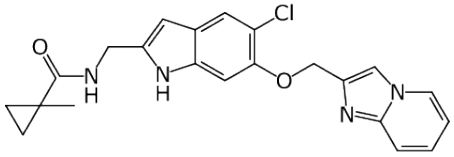
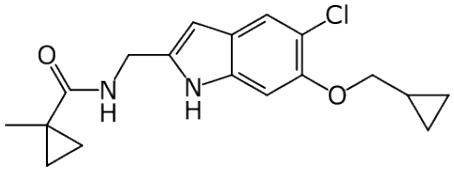
604		*N*-((5-(difluorometoxi)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
605		N-((5-(difluorometoxi)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
606		N-((5-(difluorometoxi)-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
607		N-((6-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
608		*N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

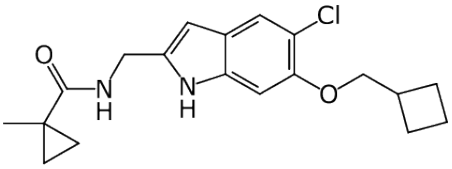
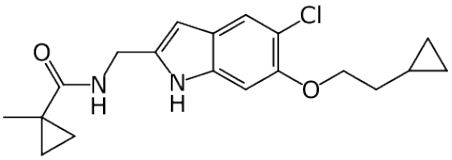
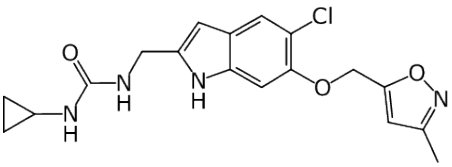
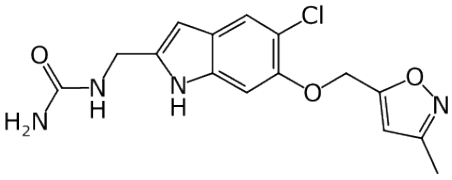
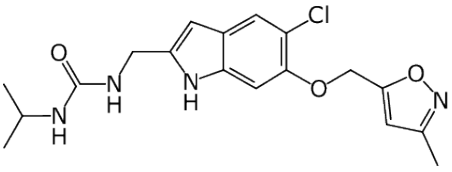
609		*N*-((5-cloro-6-((piridin-2-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
610		*N*-((5-cloro-6-((piridin-3-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
611		N-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
612		*N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-iloxi)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
613		*N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-iloxi)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

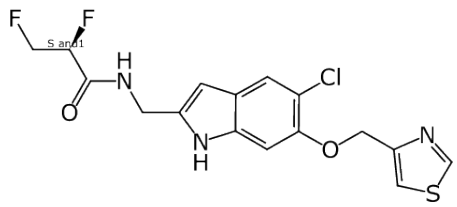
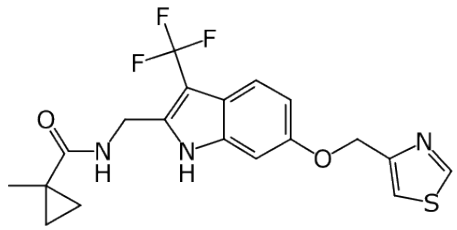
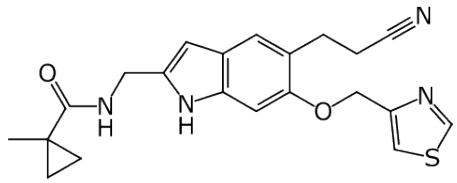
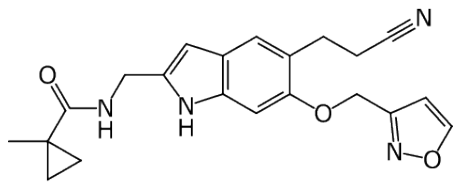
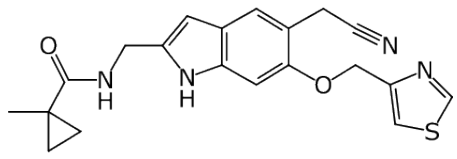
614		N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(metilamino)acetamida
615		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(metilamino)acetamida
616		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-2-carboxamida
617		2-amino-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida
618		(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida

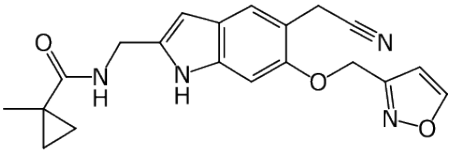
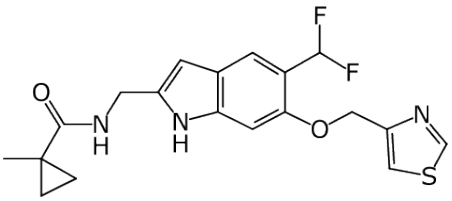
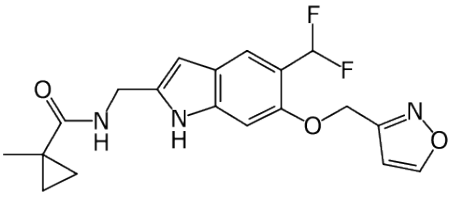
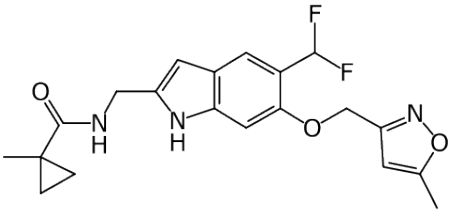
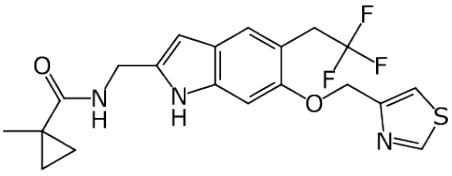
619		1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-(2-hidroxietil)urea
620		((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de etilo
621		((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de metilo
622		((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de metilo
623		((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de isopropilo

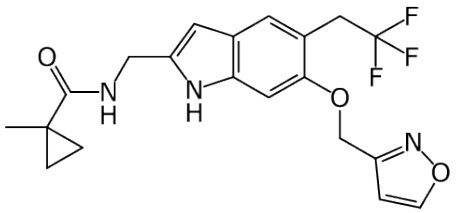
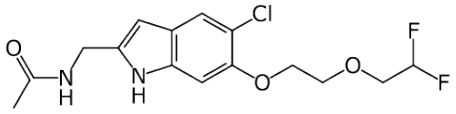
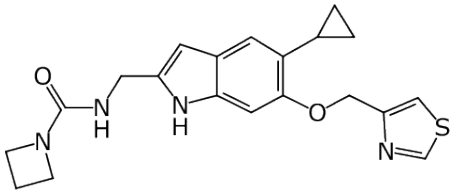
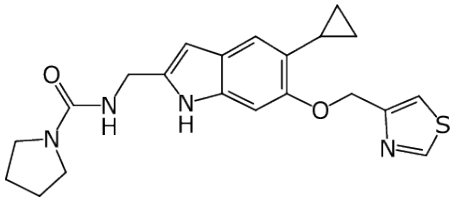
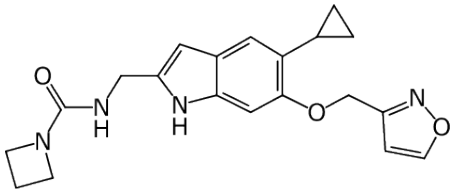
624		((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de metilo
625		((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de metilo
626		1-((1H-pirazol-4-il)metil)-3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilurea
627		1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilurea
628		1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-1-metil-3-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea

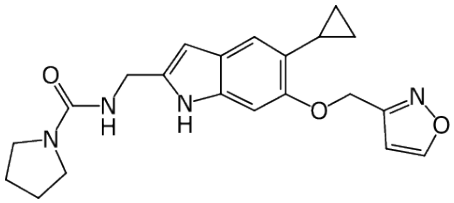
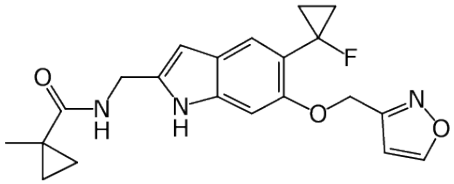
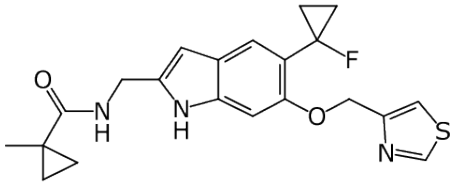
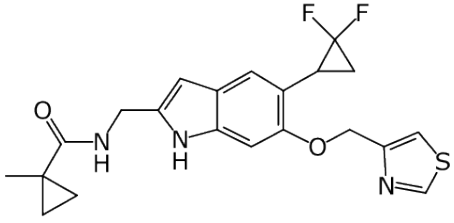
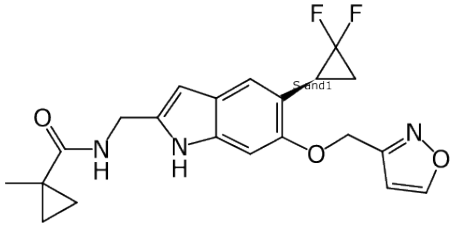
629		1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilurea
630		N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-metoxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
631		*N*-((5-metoxi-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
632		N-((5-cloro-6-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
633		*N*-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

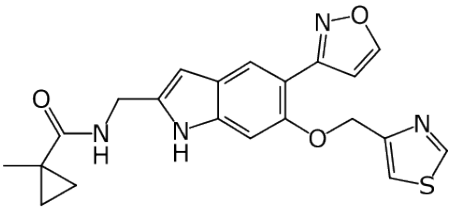
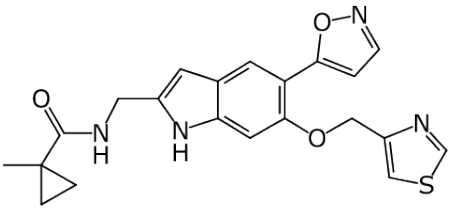
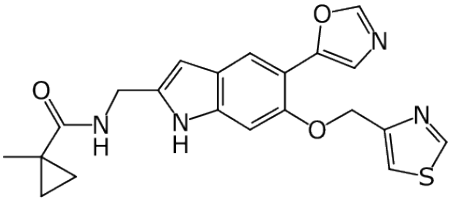
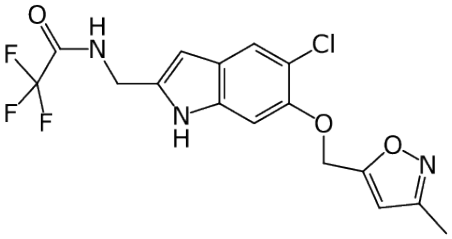
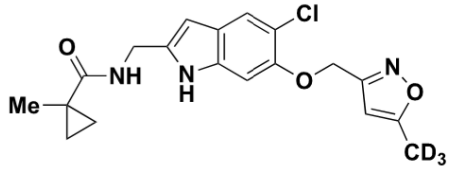
634		*N*-((5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
635		*N*-((5-cloro-6-(2-ciclopropiletoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
636		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-ciclopropilurea
637		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea
638		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-isopropilurea

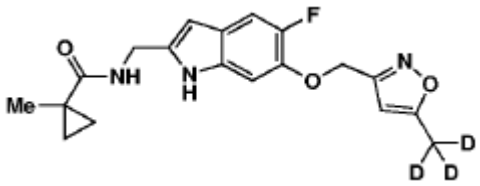
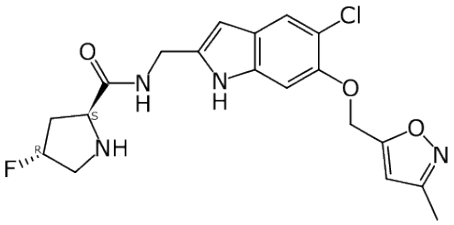
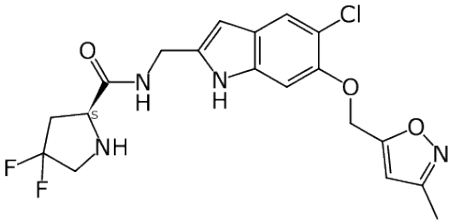
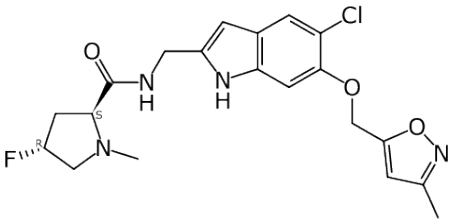
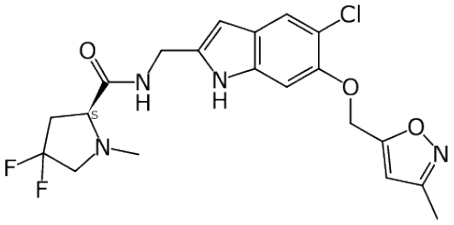
639		(*S*)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2,3-difluoropropanamida y (*R*)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2,3-difluoropropanamida
640		1-metil-N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
641		N-((5-(2-cianoetil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
642		*N*-((5-(2-cianoetil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
643		*N*-((5-(cianometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

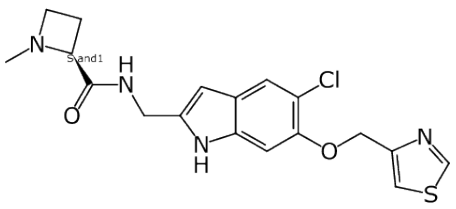
644		*N*-((5-(cianometil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
645		N-((5-(difluorometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
646		*N*-((5-(difluorometil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
647		*N*-((5-(difluorometil)-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
648		1-metil-N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

649		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
650		*N*-((5-cloro-6-(2-(2,2-difluoroetoxi)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida
651		N-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida
652		*N*-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
653		*N*-((5-ciclopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

654		*N*-((5-ciclopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida
655		N-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
656		*N*-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
657		N-((5-(2,2-difluorociclopropil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
658		(*S*)-*N*-((5-(2,2-difluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida y (*R*)-*N*-((5-(2,2-difluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

659		(5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metanamina
660		N-((5-(isoxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
661		1-metil-N-((5-(oxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida
662		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida
663		*N*-((5-cloro-6-((5-(metil-*d*3)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

664		*N*-((5-fluoro-6-((5-(metil-*d*3)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida
665		(2*S*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida
666		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida
667		(2*S*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metilpirrolidina-2-carboxamida
668		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,4-difluoro-1-metilpirrolidina-2-carboxamida

669		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida y (*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida

[0254] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I') o (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se selecciona del grupo que consiste en:

N-((6-(bencilamino)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;

N-((6-(bencil(metil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((6-(bencilamino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;

1-metil-N-((6-((piridin-2-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;

N-((6-(benciloxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;

N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

1-metil-N-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

1-metil-N-((5-metil-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-7-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-7-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((7-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((4-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((4-metiltiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiofen-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((6-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-((4-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isotiazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(tiazol-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((4-clorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
1-metil-N-((6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(pirimidin-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(pirimidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(oxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-

carboxamida;
1-metil-N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-etil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(furan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiofen-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(furan-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isotiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isotiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)morfolina-4-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(isotiazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
(N-((5-cloro-6-((5-etilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida formato;
N-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-isopropilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

1-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;

1-metil-3-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)urea;

1-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;

1-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;

1-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;

N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il) metil) pirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;

N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;

N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida;

N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;

N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;

N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;

N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;

N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;

N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;

N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;

N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-

carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(hidroximetil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(1-(5-metilisoxazol-3-il)propan-2-il)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
trans-1-metil-N-((6-(2-fenilciclopropil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-3-metil-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(benciloxi)-3-metil-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((3-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(benciloxi)-3-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;

N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(oxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1,2,5-tiadiazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-

carboxamida;
N-((6-((1,2,5-tiadiazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((5-etilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-isopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(ciclopentilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(tiazol-4-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)propil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-hidroxibencil) oxi)-1H-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)morfolina-4-carboxamida;
3-fluoro-N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((7-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-hidroxibencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-isopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;

1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-metil-3-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)urea;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
1-fluoro-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida;
1-fluoro-N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida*;*
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(1-hidroxiciclopropil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-ciclopropil-2-

hidroxiacetamida;
(S)-N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxibutanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxibutanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-2-il)acetamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluoro-2-hidroxipropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluoro-2-hidroxipropanamida;
(1*R*,2*R*)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclobutano-1-carboxamida;
(1*S*,2*S*)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclobutano-1-carboxamida
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-hidroxiciclopropano-1-carboxamida;
(1R,3R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida;
(1S,3S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;

N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-3-il)acetamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metiloxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-3-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metiloxetano-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-cianooxetano-3-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metiloxetano-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(metoximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(metoximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
(S)-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
(R)-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
(R)-N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;

(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxibutanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxibutanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(3-metiloxetan-3-il)acetamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(difluorometoxi)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-1-carboxamida;
(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida;
(1S,2*R*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxabiciclo[2,1,1]hexano-4-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(2-metoxietoxi)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-oxabiciclo[3,1,0]hexano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxabiciclo[2,1,1]hexano-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-4-metilmorfolina-3-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1,4-dioxano-2-

carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1,4-dioxano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluorotetrahidrofuran-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3,3-difluorotetrahidrofuran-2-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxipropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofurano-2-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofurano-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-clorotiofen-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-clorotiofen-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isotiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-clorotiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-

carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-clorotiofen-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((4-cloroisotiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(piridin-3-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-ciclopropoxietoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-metoxipiridazin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-ciclopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5,7-dicloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5,7-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil-d2)acetamida;
N-((5,7-dicloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(S)-N-(1-(5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(R)-N-(1-(5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((5-(metiltio)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((6-((1H-indol-6-il)metoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-cloro-4-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((4-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1-metilurea;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(hidroximetil)azetidina-1-

carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxamida;
1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-etilurea;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida;
1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-(2-fluoroetil)urea;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-(2,2-difluoroetil)urea;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-cianoazetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-6-oxa-1-azaespiro[3,3]heptano-1-carboxamida;
3-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1-metilurea;
1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-(2-metoxietil)urea;
(R)-N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
(S)-N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
(R)-N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;

(S)-N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;
(S)-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;
(R)-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;
(R)-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
(S)-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(metiltio)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(3,3-difluorociclobutil)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-ciclobutiletoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(S)-N-(1-(5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(R)-N-(1-(5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(S)-N-((6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(R)-N-((6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisotiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilisotiazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-clorotiazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-

carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-3-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-((4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pivalamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
1-metil-N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2,2-difluoropropanamida;
2,2-difluoro-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propanamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-cianoacetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
1-metil-N-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2,2-difluoropropanamida;
2,2-difluoro-N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-ciclopropilacetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(2-metoxipropoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(2-ciclobutoxietoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(2-etoxietoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((trans)-3-metoxiciclobutoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((cis)-3-metoxiciclobutoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)amino)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-3-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((3,5-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((3-cloro-5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(metil-d3)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(metil-d3)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-cianociclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-ciano-2-metilpropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-cianociclobutano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopentanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopentanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pivalamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida;

N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida;
2-(azetidin-1-il)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3,3-difluoropropanamida;
1-metil-N-((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
3,3-difluoro-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propanamida;
N-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
3,3-difluoro-N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3,3-difluoropropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)isoxazol-5-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((4,5-difluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;

N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
(1R,2R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida;
(1S,2R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
(1R,2S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
(1R,2R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
(1R,2R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
(1S,2S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
(1S,2R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
(1R,2S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-3-il)propenamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-3-

il)propanamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxoazetidina-3-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxoazetidina-3-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)espiro[2,2]pentano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropanamida;
2-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)espiro[3,3]heptano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)espiro[2,3]hexano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilciclobutano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida-2,2,2-d3;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida-2,2,2-d3;
2,2-difluoro-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
3,3,3-trifluoro-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propanamida;
1-(difluorometil)-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-

carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida-2,2,2-d3;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida;
1-fluoro-N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
(1R,2S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida;
(1S,2R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxopirrolidina-3-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxopirrolidina-3-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(dimetilamino)acetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(dimetilamino)acetamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)azetidina-1-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxopropanamida;
N-((6-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((6-(2-(2H-tetrazol-2-il)etil)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(1H-tetrazol-1-il)etil)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-metoxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-metoxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)-5-metoxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-(difluorometoxi)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-(difluorometoxi)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-(difluorometoxi)-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-

metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((piridin-2-ilamino)metil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((piridin-3-ilamino)metil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-iloxi)metil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-iloxi)metil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(metilamino)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(metilamino)acetamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-2-carboxamida;
2-amino-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
(R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida;
1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-(2-hidroxietil)urea;
((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de etilo;
((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de metilo;
((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de metilo;
((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de isopropilo;
((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de metilo;
((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de metilo;
1-((1H-pirazol-4-il)metil)-3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilurea;
1-((1H-pirazol-4-il)metil)-3-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilurea;
1-((1H-pirazol-4-il)metil)-1-metil-3-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)urea;
1-((1H-pirazol-4-il)metil)-3-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilurea;
N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-metoxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-metoxi-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-(2-ciclopropiletoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-ciclopropilurea;

1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)urea;

1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-isopropilurea;

(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2,3-difluoropropanamida;

(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2,3-difluoropropanamida;

1-metil-N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-(2-cianoetil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-(2-cianoetil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-(cianometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-(cianometil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-(difluorometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-(difluorometil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-(difluorometil)-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

1-metil-N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;

N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-(2-(2,2-difluoroetoxi)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;

N-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-ciclopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-ciclopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-(2,2-difluorociclopropil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(S)-N-((5-(2,2-difluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(R)-N-((5-(2,2-difluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metanamina;
N-((5-(isoxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((5-(oxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida;
N-((5-cloro-6-((5-(metil-d3)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-(metil-d3)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
(2S,4R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;
(2S,4R)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metilpirrolidina-2-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-4,4-difluoro-1-

metilpirrolidina-2-carboxamida;
(S)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida;
(R)-N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida;
o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0255] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, el compuesto, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se selecciona del grupo que consiste en:
N-((6-(bencilamino)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((6-(bencil(metil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(bencilamino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
1-metil-N-((6-((piridin-2-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(benciloxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((5-metil-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-7-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-7-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((7-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((4-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((4-metiltiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiofen-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((6-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((4-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;

N-((5-cloro-6-((5-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isotiazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(tiazol-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((4-clorobencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
1-metil-N-((6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(pirimidin-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(pirimidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(oxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-

carboxamida;
N-((5-etil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(furan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiofen-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(furan-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isotiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isotiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)morfolina-4-carboxamida;

N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(isotiazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
(N-((5-cloro-6-((5-etilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida formato;
N-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-isopropilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
1-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;

1-metil-3-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)urea;
1-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il) metil) pirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;

N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)isobutiramida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)propionamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(hidroximetil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(1-(5-metilisoxazol-3-il)propan-2-il)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
trans-1-metil-N-((6-(2-fenilciclopropil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-3-metil-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(benciloxi)-3-metil-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((3-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(benciloxi)-3-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetil)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;

1-metil-N-((6-(oxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1,2,5-tiadiazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1,2,5-tiadiazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-

carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((5-etilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-isopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(ciclopentilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(isoxazol-3-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(tiazol-4-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(2-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)etoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
1-metil-N-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)propil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida;
N-((6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-hidroxibencil) oxi)-1H-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)morfolina-4-carboxamida;
3-fluoro-N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida;
N-((7-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((2-hidroxibencil)oxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-isopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;

1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metilurea;
1-metil-3-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)urea;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
1-fluoro-N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida;
1-fluoro-N-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1H-indol-2-il)metil)acetamida;
N-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida*;*
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(1-hidroxiciclopropil)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-ciclopropil-2-hidroxiacetamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;

N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxibutanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxibutanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-2-il)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluoro-2-hidroxipropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclobutano-1-carboxamida;*
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-hidroxiciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-3-il)acetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metiloxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-3-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida;

N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metiloxetano-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-cianooxetano-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-metiloxetano-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(metoximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-(metoximetil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
N-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxibutanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(3-metiloxetan-3-il)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(difluorometoxi)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-

(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxabiciclo[2,1,1]hexano-4-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(2-metoxietoxi)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-oxabiciclo[3,1,0]hexano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-oxabiciclo[2,1,1]hexano-1-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-4-metilmorfolina-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1,4-dioxano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-fluorotetrahidrofuran-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3,3-difluorotetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-3-hidroxipropanamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida;
N-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;

N-({5-cloro-6-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(5-cloro-2-tienil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(2-cloro-3-tienil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(5-isotiazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(5-cloro-1,3-tiazol-2-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(5-cloro-3-tienil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(4-cloro-5-isotiazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(6-fluoro-2-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(2-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[2-(3-piridil)etoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(2-fluoro-3-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-{[5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-2-indolil]metil}1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-piridazinil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-{[5-cloro-6-(2-ciclopropoxietoxi)-2-indolil]metil}1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-oxetanil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(6-metoxi-3-piridazinil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-{[5-cloro-6-(2-trifluorometoxietoxi)-2-indolil]metil}acetamida;

N-({4-fluoro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({4-fluoro-6-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-ciclopropil-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-ciclopropil-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5,7-dicloro-6-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5,7-dicloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}($^2H_2$)metil)acetamida;

N-({5,7-dicloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-(1-{5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}etil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(metiltio)-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-({5-cloro-6-[(6-indolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(2-cloro-4-fluoro-3-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-[(5-cloro-6-{[5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]metoxi}-2-indolil)metil]1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-[(6-{[5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]metoxi}-2-indolil)metil]1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-oxetanil)metoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-({5-cloro-6-[(4-fluoro-3-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-3-metil-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
3-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-ciclopropil-1-metilurea;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-2-metil-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-2-metil-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-3-metoxi-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-2-(hidroximetil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-3-hidroxi-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-3-hidroxi-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-3-(hidroximetil)-1-azetidinacarboxamida;
3-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-etilurea;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-3,3-difluoro-1-azetidinacarboxamida;
3-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-(2-fluoroetil)urea;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-3-fluoro-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-(R)-3-fluoro-1-pirrolidincarboxamida;

3-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-(2,2-difluoroetil)urea;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-(S)-2-(difluorometil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-2-ciano-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-3-(difluorometil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-6-oxa-1-aza-1-espiro[3,3]heptanocarboxamida;
3-({5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-ciclopropil-1-metilurea;
3-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-(2-metoxietil)urea;
N-({5-fluoro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-3-metil-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-2-metil-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-2-metil-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-3-metil-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-3-metil-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-3-metil-1-azetidinacarboxamida;
N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-(metiltio)-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({6-[(1,7a-diaza-2-indenil)metoxi]-5-cloro-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[2-(3,3-difluorociclobutil)etoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-{[5-cloro-6-(2-ciclobutiletoxi)-2-indolil]metil}1-metilciclopropanocarboxamida;
N-(1-{5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}etil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[2-(tetrahidro-2-furil)etoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isotiazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(5-metil-3-isotiazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(5-cloro-1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(6-fluoro-2-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-[(5-cloro-6-{[(3-isoxazolil)metil]amino}-2-indolil)metil]-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[2-(3-isoxazolil)etil]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-[(5-cloro-6-{[(3-isoxazolil)metil]amino}-2-indolil)metil]-1-pirrolidincarboxamida;
N-[(5-cloro-6-{[(1,3-tiazol-4-il)metil]amino}-2-indolil)metil]-1-pirrolidincarboxamida;
N-({6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({6-[(1,3-oxazol-4-il)metoxi]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({4-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({4-fluoro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-3-etil-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(6-fluoro-2-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({4-fluoro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)ciclobutanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)ciclobutanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)2,2-dimetilpropionamida;
N-({5-fluoro-6-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropanocarboxamida;
N-({6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)1-
metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)2,2-difluoropropionamida;

N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)2,2-difluoropropionamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)cianoacetamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)propionamida;
N-({6-[(1,3-oxazol-4-il)metoxi]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)2,2-difluoropropionamida;
N-({5-fluoro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)2,2-difluoropropionamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)(S)-2-fluoropropionamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)2-fluoropropionamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)(S)-2-cianopropionamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)(S)-2-cianopropionamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)(R)-2-cianopropionamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-2-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropilacetamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-3-isoxazolcarboxamida;
N-[(5-cloro-6-{[(5-metil-3-isoxazolil)metil]amino}-2-indolil)metil]1-metilciclopropanocarboxamida;
N-[(5-cloro-6-{[(1,3-tiazol-4-il)metil]amino}-2-indolil)metil]1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({4-fluoro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-{[5-cloro-6-(2-metoxipropoxi)-2-indolil]metil}1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[2-(tetrahidro-2-furil)etoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-{[5-cloro-6-(2-ciclobutoxietoxi)-2-indolil]metil}acetamida;
N-({5-cloro-6-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-({5-cloro-6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-{[5-cloro-6-(2-etoxietoxi)-2-indolil]metil}acetamida;
N-({6-[(1-benzofuran-6-il)metoxi]-5-fluoro-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({6-[(1-benzofuran-6-il)metoxi]-5-cloro-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-{[5-cloro-6-(3-metoxiciclobutoxi)-2-indolil]metil}acetamida;
N-({5-cloro-6-[(tetrahidro-3-furil)metoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-({5-cloro-6-[(tetrahidro-2-furil)metoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-({6-[2-(1,3-oxazol-4-il)etil]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;

N-({6-[2-(1,3-oxazol-4-il)etil]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-[(5-cloro-6-{[(5-metil-3-isoxazolil)metil]amino}-2-indolil)metil]-1-pirrolidincarboxamida;
N-[(5-fluoro-6-{[(3-isoxazolil)metil]amino}-2-indolil)metil]-1-azetidinacarboxamida;
N-[(5-fluoro-6-{[(3-isoxazolil)metil]amino}-2-indolil)metil]-1-pirrolidincarboxamida;
N-[(5-cloro-6-{[(1,3-tiazol-4-il)metil]amino}-2-indolil)metil]-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-cloro-3-metil-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({3,5-dicloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({3-cloro-5-metil-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-(trifluorometil)-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-(trifluorometil)-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-5-(trifluorometil)-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-5-(trifluorometil)-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({6-[(1,3-oxazol-4-il)metoxi]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-[($^{2}H_3$)metil]ciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-[($^{2}H_3$)metil]ciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-cianociclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)2-ciano-2-metilpropionamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-cianociclobutanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)ciclobutanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopentanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)ciclobutanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)3,3-difluorociclobutanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopentanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)2,2-dimetilpropionamida;
N-({5-cloro-6-[(6-fluoro-2-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)propionamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)3,3-difluorociclobutanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(6-fluoro-2-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(6-fluoro-2-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)2-metilpropionamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)2-metilpropionamida;
N-({5-fluoro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclobutanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(2-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclobutanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(2-piridil)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclobutanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclobutanocarboxamida;
N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({6-[2-(3-isoxazolil)etil]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)(1-azetidinil)acetamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)3,3-difluoropropionamida;
N-({6-[2-(1,3-oxazol-4-il)etil]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({4-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)propionamida;
N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)3,3-difluoropropionamida;
N-({4-fluoro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)propionamida;
N-({5-fluoro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)3,3-difluoropropionamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)3,3-difluoropropionamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)(1-pirazolil)acetamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-5-isoxazolcarboxamida;
N-[(5-fluoro-6-{[(1,3-tiazol-4-il)metil]amino}-2-indolil)metil]1-metilciclopropanocarboxamida;
N-[(5-fluoro-6-{[(3-isoxazolil)metil]amino}-2-indolil)metil]1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({4-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-({4,5-difluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({4-fluoro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-({5-metil-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-metil-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)propionamida;

N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-metil-2-indolil}metil)propionamida;

N-({5-metil-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;

N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-metil-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;

N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-metil-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)2-hidroxiciclopentanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)3-hidroxi-2-metilpropionamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)2-fluorociclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)2-fluorociclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)2-(3-oxetanil)propionamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-metil-2-oxo-3-azetidinacarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)propionamida;

N-({5-fluoro-6-[(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)ciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)propionamida;

N-({5-fluoro-6-[(2-metil-1,3-oxazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)2-metilpropionamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-espiro[2,2]pentanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)3,3,3-trifluoropropionamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)(biciclo[1,1,1]pent-1-il)acetamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-norbornanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-2-espiro[3,3]heptanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-espiro[2,3]hexanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-(difluorometil)ciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)difluoroacetamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)3-metilciclobutanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)(2,2,2-$^{2}H_3$)acetamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)difluoroacetamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)3,3,3-trifluoropropionamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-

(difluorometil)ciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)(2,2,2-$^{2}H_3$)acetamida;

N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)difluoroacetamida;

N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)3,3,3-trifluoropropionamida;

N-({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-(difluorometil)ciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)(2,2,2-$^{2}H_3$)acetamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-fluorociclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-fluorociclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-metil-2-oxo-3-pirrolidincarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-metil-2-azetidinacarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-(S)-1-metil-2-pirrolidincarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-(R)-1-metil-2-pirrolidincarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)(dimetilamino)acetamida;

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)(dimetilamino)acetamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-2-(difluorometil)-1-azetidinacarboxamida;

N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)piruvamida;

N-({5-cloro-6-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[2-(2H-tetraazol-2-il)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[2-(1H-tetraazol-1-il)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-metoxi-6-[2-(1-pirazolil)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-metoxi-6-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[2-(1-imidazolil)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-cloro-6-[2-(1-pirazolil)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-metoxi-6-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[2-(3-isoxazolil)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;

N-({5-fluoro-6-[2-(5-metil-3-isoxazolil)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[2-(3-isoxazolil)etil]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({6-[2-(3-isoxazolil)etil]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({6-[2-(3-isoxazolil)etil]-5-trifluorometoxi-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[2-(3-isoxazolil)etil]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[2-(3-isoxazolil)etil]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-difluorometoxi-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-difluorometoxi-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-difluorometoxi-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(2-indolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-isoxazolilamino)metil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(2-piridilamino)metil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-piridilamino)metil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(3-isoxazolilamino)metil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-fluoro-6-[(3-isoxazoliloxi)metil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-isoxazoliloxi)metil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)(metilamino)acetamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)(metilamino)acetamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)aminoacetamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-(R)-2-pirrolidincarboxamida;
2-[3-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)ureido]etanol;
({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)carbamato de etilo;
({5-fluoro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)carbamato de metilo;
({5-fluoro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)carbamato de metilo;

({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)carbamato de isopropilo;
({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)carbamato de metilo;
({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)carbamato de metilo;
3-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-metil-1-[(4-pirazolil)metil]urea;
3-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-metil-1-[(4-pirazolil)metil]urea;
1-metil-1-[(4-pirazolil)metil]-3-({6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)urea;
3-({5-cloro-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-metil-1-[(4-pirazolil)metil]urea;
N-({6-[2-(3-isoxazolil)etil]-5-metoxi-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-metoxi-6-[2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({6-[(1,3a-diaza-2-indenil)metoxi]-5-cloro-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-{[5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-2-indolil]metil}1-metilciclopropanocarboxamida;
N-{[5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-2-indolil]metil}1-metilciclopropanocarboxamida;
N-{[5-cloro-6-(2-ciclopropiletoxi)-2-indolil]metil}1-metilciclopropanocarboxamida;
3-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-ciclopropilurea;
1-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)urea;
3-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-isopropilurea;
N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)(S)-2,3-difluoropropionamida;
N-({6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-3-(trifluorometil)-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(2-cianoetil)-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(2-cianoetil)-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(cianometil)-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(cianometil)-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(difluorometil)-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(difluorometil)-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(difluorometil)-6-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({6-[(3-isoxazolil)metoxi]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-indolil}metil)1-

metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[2-(2,2-difluoroetoxi)etoxi]-2-indolil}metil)acetamida;
N-({5-ciclopropil-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-ciclopropil-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-ciclopropil-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-azetidinacarboxamida;
N-({5-ciclopropil-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-1-pirrolidincarboxamida;
N-({5-(1-fluorociclopropil)-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(1-fluorociclopropil)-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(2,2-difluorociclopropil)-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(2,2-difluorociclopropil)-6-[(3-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(3-isoxazolil)-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(5-isoxazolil)-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-(1,3-oxazol-5-il)-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)trifluoroacetamida;
N-{[5-cloro-6-({5-[($^2H_3$)metil]-3-isoxazolil}metoxi)-2-indolil]metil}1-metilciclopropanocarboxamida;
N-{[5-fluoro-6-({5-[($^2H_3$)metil]-3-isoxazolil}metoxi)-2-indolil]metil}1-metilciclopropanocarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-(2S,4R)-4-fluoro-2-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-(S)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-4-fluoro-1-metil-2-pirrolidincarboxamida;
N-({5-cloro-6-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-2-indolil}metil)-(S)-4,4-difluoro-1-metil-2-pirrolidincarboxamida; y

N-({5-cloro-6-[(1,3-tiazol-4-il)metoxi]-2-indolil}metil)-1-metil-2-azetidinacarboxamida.

Métodos de tratamiento

[0256] Se proporciona en el presente documento un método para modular SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la modulación de SLC6A19 comprende la inhibición de SLC6A19.

[0257] Se proporciona en el presente documento un método para modular SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la modulación de SLC6A19 comprende la inhibición de SLC6A19.

[0258] Se proporciona en el presente documento un método para inhibir SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0259] Se proporciona en el presente documento un método para inhibir SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica,

que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0260] Se proporciona en este documento un método para reducir los niveles sistémicos de aminoácidos en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el aminoácido es fenilalanina, tirosina, glutamina, glicina, leucina, isoleucina o valina. En algunas modalidades, los niveles sistémicos de fenilalanina, tirosina, glutamina, glicina, leucina, isoleucina o valina en el individuo se reducen tras el tratamiento. En algunas modalidades, el nivel de fenilalanina, tirosina, glutamina, glicina, leucina, isoleucina o valina se reduce al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 % o al menos un 50 % tras la administración del compuesto. En algunas modalidades, el aminoácido es fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina. En algunas modalidades, los niveles sistémicos de fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina en el individuo se reducen tras el tratamiento. En algunas modalidades, el nivel de fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina se reduce al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 % o al menos un 50 % tras la administración del compuesto.

[0261] Se proporciona en este documento un método para reducir los niveles sistémicos de aminoácidos en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el aminoácido es fenilalanina, tirosina, glutamina, glicina, leucina, isoleucina o valina. En algunas modalidades, los niveles sistémicos de fenilalanina, tirosina, glutamina, glicina, leucina, isoleucina o valina en el

individuo se reducen tras el tratamiento. En algunas modalidades, el nivel de fenilalanina, tirosina, glutamina, glicina, leucina, isoleucina o valina se reduce al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 % o al menos un 50 % tras la administración del compuesto. En algunas modalidades, el aminoácido es fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina. En algunas modalidades, los niveles sistémicos de fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina en el individuo se reducen tras el tratamiento. En algunas modalidades, el nivel de fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina se reduce al menos un 10 %, al menos un 20 %, al menos un 30 % o al menos un 50 % tras la administración del compuesto.

[0262] Se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 se selecciona del grupo que consiste en fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico, enfermedades metabólicas, hiperfenilalaninemia, tirosinemia (tipo I, II o III), hiperglicinemia no cetósica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, deficiencia de DNAJC12, trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, trastornos relacionados con la obesidad y trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico o enfermedades metabólicas. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es fenilcetonuria (PKU). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es enfermedad renal crónica (CKD). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es una enfermedad metabólica. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o

afección mediada por SLC6A19 es un síndrome metabólico. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 está asociada con niveles anormales de aminoácidos. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 está asociada con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa.

[0263] Se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 se selecciona del grupo que consiste en fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico, enfermedades metabólicas, hiperfenilalaninemia, tirosinemia (tipo I, II o III), hiperglicinemia no cetósica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, deficiencia de DNAJC12, trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, trastornos relacionados con la obesidad y trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico o enfermedades metabólicas. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es fenilcetonuria (PKU). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es enfermedad renal crónica (CKD). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es una enfermedad metabólica. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es un síndrome metabólico. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 está asociada con niveles anormales de aminoácidos. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 está asociada con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa.

[0264] Se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o (ii) una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 se selecciona del grupo que consiste en fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico, enfermedades metabólicas, hiperfenilalaninemia, tirosinemia (tipo I, II o III), hiperglicinemia no cetósica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, deficiencia de DNAJC12, trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, trastornos relacionados con la obesidad y trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico o enfermedades metabólicas. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es fenilcetonuria (PKU). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es enfermedad renal crónica (CKD). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es una enfermedad metabólica. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 es un síndrome metabólico. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 está asociada con niveles anormales de aminoácidos. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 está asociada con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa. En algunas modalidades, el individuo es un ser humano.

[0265] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento aumentan la esperanza de vida del individuo. En algunas modalidades, la esperanza de vida aumenta al menos 5, al menos 10 o al menos 20 años tras el tratamiento.

[0266] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento inhiben

SLC6A19 en una concentración de menos de 10 µM, menos de 1 µM, menos de 0,5 µM, menos de 0,1 µM, menos de 0,010 µM o menos de 0,001 µM. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento inhiben SLC6A19 a una concentración de 1-10 µM, 0,01 a 1 µM o 0,01 a 10 µM.

[0267] En algunas modalidades, los compuestos tienen una CI_{50} de menos de 10 nM, menos de 10 µM, menos de 1 µM, menos de 0,5 µM o menos de 0,1 µM. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento tienen una CI_{50} de 1 a 10 nM, de 1 a 10 µM, de 0,01 a 1 µM, de 0,01 a 10 µM, de 0,001 a 0,01 µM o de 0,001 a 0,010 µM.

[0268] En algunas modalidades, el individuo que recibe el tratamiento es un ser humano menor de edad o un bebé. En algunas modalidades, el individuo tiene menos de 10 años, menos de 9 años, menos de 8 años, menos de 7 años, menos de 6 años, menos de 5 años, menos de 4 años, menos de 3 años, menos de 2 años o menos de un año. En algunas modalidades, el individuo es un ser humano.

[0269] En algunas modalidades, el individuo tiene niveles anormales de aminoácidos. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 está asociada con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa. En algunas modalidades, el individuo es un ser humano.

[0270] En algunas modalidades de lo que antecede, la administración es administración oral.

[0271] Todos los métodos descritos en el presente documento con referencia a la fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, también se describen y abarcan en este documento para cualquiera de las otras fórmulas detalladas en este documento, como la fórmula (II), lo mismo que si todas y cada una de las modalidades se enumeraran de forma específica e individual. Y, todos los métodos descritos en el presente documento con referencia a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, tales como las modalidades relacionadas con *m*, *n*, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11a}, R^{11b} y X aplican también a la fórmula (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0272] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II), o un

estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), para su uso en la modulación de SLC6A19 en una célula. En algunas modalidades, la modulación de SLC6A19 comprende la inhibición de SLC6A19. En algunas variaciones, el uso también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en el presente documento, tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de estos.

[0273] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), para su uso en la inhibición de SLC6A19 en una célula. En algunas variaciones, el uso también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en el presente documento, tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de estos.

[0274] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), para su uso en la reducción de los niveles sistémicos de fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina en un individuo que lo necesita. En algunas variaciones, el uso también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en el presente documento, tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de estos.

[0275] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19. En algunas variaciones, el uso también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en el presente documento, tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de estos.

[0276] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), en la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de SLC6A19 en una célula. En algunas variaciones, el uso también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en el presente documento, tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de estos.

[0277] Se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), en la fabricación de un medicamento para su uso en la reducción de los niveles sistémicos de fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina en un individuo que lo necesita. En algunas variaciones, el uso también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en el presente documento, tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-

D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de estos.

[0278] Se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (II), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II), en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19. En algunas variaciones, el uso también se aplica a cualquier otra fórmula aplicable detallada en el presente documento, tal como un compuesto de fórmula (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores o cualquier variación o modalidad de estos.

KITS

[0279] La presente divulgación proporciona además kits para llevar a cabo los métodos de la invención. Los kits pueden comprender un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en este documento y un embalaje adecuado. Los kits pueden comprender uno o más recipientes que comprendan cualquier compuesto descrito en la presente. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en este documento. Los kits pueden comprender una forma de dosificación unitaria del compuesto.

[0280] Se proporcionan en el presente documento kits que comprenden (i) una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesite. También se proporcionan en el presente documento kits, que comprenden (i) una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o

modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita. En algunas modalidades, el individuo es un ser humano. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19.

[0281] Se proporcionan en el presente documento kits que comprenden (i) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesite. También se proporcionan en el presente documento kits, que comprenden (i) una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita. En algunas modalidades, el individuo es un ser humano. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19.

[0282] Se proporcionan en el presente documento kits que comprenden (i) un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesite. También se proporcionan en el presente documento kits, que comprenden (i) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita. En algunas modalidades, el individuo es un ser humano. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección responde a la inhibición de SLC6A19.

[0283] También se proporcionan artículos de fabricación, en donde el artículo de fabricación

comprende un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, como se describe en otra parte del presente documento, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en un recipiente adecuado. También se proporcionan en el presente documento artículos de fabricación, que comprenden una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (I'), o cualquier variación o modalidad del mismo, tal como se describe en otras partes en el presente documento, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

[0284] Todos los kits descritos en el presente documento con referencia a la fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, también se describen y abarcan en este documento para cualquiera de las otras fórmulas detalladas en este documento, como la fórmula (II), lo mismo que si todas y cada una de las modalidades se enumeraran de forma específica e individual. Y, todos los kits descritos en el presente documento con referencia a un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, tales como las modalidades relacionadas con *m*, *n*, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11a}, R^{11b} y X aplican también a la fórmula (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H), o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

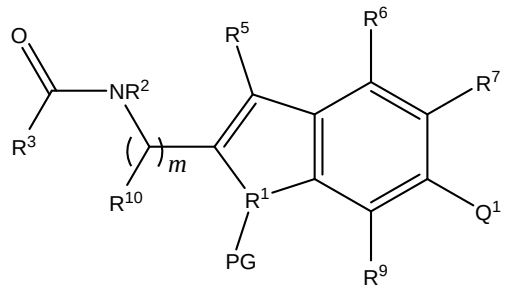
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

[0285] La presente divulgación proporciona además procesos para preparar los compuestos de la presente invención. En algunos aspectos, se proporcionan en el presente documento procesos para preparar un compuesto de (I'), (I), (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G) o (I-H), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

[0286] En algunas modalidades, un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de

los anteriores, comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I'-1):



(I'-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Q^1 es halo, ácido borónico o éster borónico;

PG está ausente o es un grupo protector;

m es un número entero de 1 a 4;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^{10} es H; y

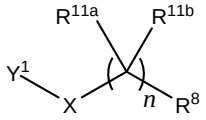
cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}

de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

con un compuesto de fórmula (I'-2):



(I'-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^1 es H, hidrazona, ácido borónico, éster borónico o halo;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

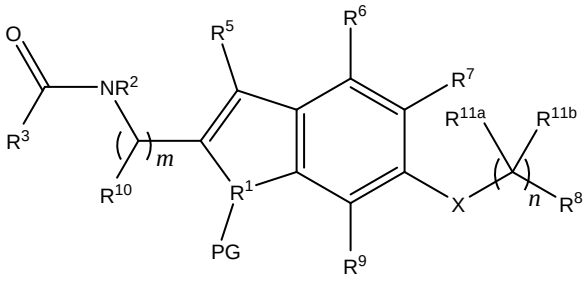
uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

cada R^a es independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I'-3):



(I'-3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

PG está ausente o es un grupo protector;

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

seguido por,

(b) opcionalmente poner en contacto el compuesto de fórmula (I'-3) con un agente desprotector;

para proporcionar un compuesto de fórmula (I').

[0287] En algunas modalidades, el grupo protector está ausente.

[0288] En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo protector de alquilo. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo terc-butoxi. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo protector de alilo. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo propenilo. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo alcoxicarbonilo. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo Boc. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo sulfonilo. En algunas modalidades, el grupo protector es SO_2Ph.

[0289] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I'-1) es un ácido borónico y el compuesto de fórmula (I'-2) es un alcohol. En algunas modalidades, la reacción es un acoplamiento de tipo Ullman. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden uno o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en acetato de cobre (II) y piridina.

[0290] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I'-1) es un haluro de arilo y el compuesto de fórmula (I'-2) es una amina. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden uno o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base. En algunas modalidades, el catalizador de paladio es *t*-BuXPhos Pd-G3. En algunas modalidades, el ligando de fosfina es *t*-BuXPhos. En algunas modalidades, la base es Cs_2CO_3.

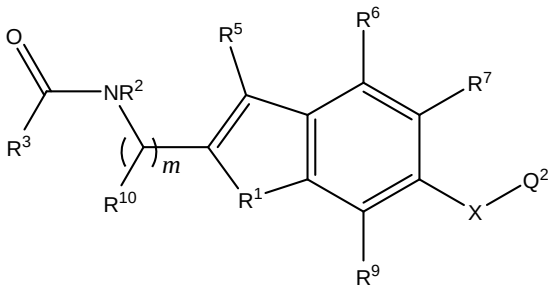
[0291] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I'-1) es un ácido borónico y el compuesto de fórmula (I'-2) es una hidrazona. En algunas modalidades, la hidrazona es una tosilhidrazona. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base. En algunas modalidades, la base es carbonato de potasio.

[0292] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I'-1) es un haluro de arilo y el compuesto de fórmula (I'-2) es un éster borónico. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (I'-1) es un éster borónico y el compuesto de fórmula (I'-2) es un haluro de arilo. En algunas modalidades, la reacción es un acoplamiento de Suzuki. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden un catalizador. En algunas modalidades, el catalizador es $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden además una base. En algunas modalidades, la base es carbonato de potasio o carbonato de sodio. En algunas modalidades, la reacción comprende además una hidrogenación o cicloadición para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o (I').

[0293] En algunas modalidades, el agente desprotector comprende un ácido. En algunas modalidades, el ácido es HCl, TFA o ácido barbitúrico. En algunas modalidades, el agente desprotector comprende tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). En algunas modalidades, el agente desprotector comprende tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y ácido barbitúrico.

[0294] En algunas modalidades, un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II'-1):



(II'-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Q^2 es H, o (=O);

m es un número entero de 1 a 4;

X es -O-, -S-, $-C(R^{12a})(R^{12b})-$, -N(H)- o $-N(alquiloC_{1-6})-$;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es $alquiloC_{1-6}$, $haloalquiloC_{1-6}$, $cicloalquiloC_{3-10}$, $-N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10

miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^{10} es H;

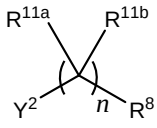
R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, y

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, $-C(O)NH_2$, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

con un compuesto de fórmula (II'-2):



(II'-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^2 es OH, (=O), halo, sal de trifenilfosfonio o éster sulfónico;

n es un número entero de 0 a 4;

R^8 es -C(O)N(R_4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, y

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, $-C(O)NH_2$, - C(O)NH(alquiloC_{1-}

$_{6}$), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6} o alcoxiC_{1-6}, cada R^a es independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10} u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I').

[0295] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (II-1) es una amina y el compuesto de fórmula (II-2) es un aldehído o cetona. En algunas modalidades, la reacción es una aminación reductora. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden un reactivo reductor. En algunas modalidades, el reactivo reductor es $NaBH_3CN$.

[0296] En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (II'-1) son un fenol o tiol, y el compuesto de fórmula (II'-2) es un haluro de alquilo o un éster sulfónico. En algunas modalidades, el éster sulfónico es un mesilato o tosilato. En algunas modalidades, la reacción es una alquilación. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base inorgánica. En algunas modalidades, la base inorgánica es K_2CO_3 o Cs_2CO_3.

[0297] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (II'-1) es un fenol y el compuesto de fórmula (II'-2) es un alcohol. En algunas modalidades, la reacción es una reacción de Mitsunobu. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una trialquilfosfina. En algunas modalidades, la trialquilfosfina es PBu_3. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden además un éster de azodicarboxilato. En algunas modalidades, el éster de azodicarboxilato es tetrametilazodicarboxamida.

[0298] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (II'-1) es un aldehído o cetona, y el compuesto de fórmula (II'-2) es una sal de trifenilfosfonio. En algunas modalidades, la reacción es

una reacción de Wittig. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base. En algunas modalidades, la base es NaH.

[0299] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (II'-1) es un fenol y el compuesto de fórmula (II'-2) es un éster sulfónico. En algunas modalidades, el éster sulfónico es un mesilato o tosilato. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base inorgánica. En algunas modalidades, la base inorgánica es carbonato de cesio. En algunas modalidades, la base inorgánica es K_2CO_3 o Cs_2CO_3.

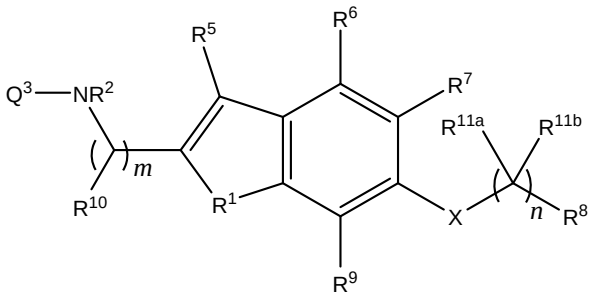
[0300] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (II'-1) es un aldehído o cetona, y el compuesto de fórmula (II'-2) es una sal de trifenilfosfonio o iluro. En algunas modalidades, la reacción comprende además un paso de hidrogenación o cicloadición para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o (I').

[0301] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (II'-1) es una amina y el compuesto de fórmula (II-2) es un haluro de alquilo. En algunas modalidades, la reacción es una alquilación. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base orgánica. En algunas modalidades, la base orgánica es DIEA.

[0302] En algunas modalidades, la una o más reacciones comprenden además una etapa de hidrogenación o una etapa de ciclopropanación para derivar un compuesto de fórmula (I) o (I').

[0303] En algunas modalidades, un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'-1):



(III'-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Q^3 es H;

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

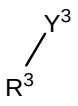
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

con un compuesto de fórmula (III'-2):



(III'-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera

de los anteriores, en donde:

Y^3 es -C(O)OH, o -C(O)-halo;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

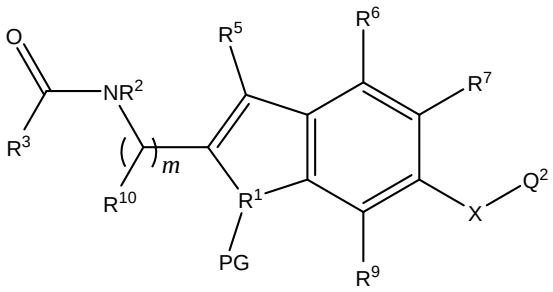
en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I').

[0304] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (III-1) es una amina y el compuesto de fórmula (III-2) es un ácido carboxílico. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden HATU. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden además una base. En algunas modalidades, la base es una amina terciaria. En algunas modalidades, la base es DIEA. En algunas modalidades, los uno o más reactivos de acoplamiento comprenden EDCI, HOBt y una base de amina terciaria tal como DIEA.

[0305] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (III'-1) es una amina y el compuesto de fórmula (III'-2) es un haluro de alquilo. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base orgánica. En algunas modalidades, la base orgánica es una amina terciaria. En algunas modalidades, la amina terciaria es DIEA.

[0306] En algunas modalidades, un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV'-1):



(IV'-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

PG está ausente o es un grupo protector;

Q^2 es H, o (=O);

m es un número entero de 1 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^{10} es H;

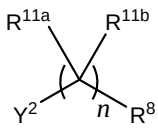
R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, y

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

con un compuesto de fórmula (II'-2):



(II'-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^2 es OH, (=O), halo, sal de trifenilfosfonio o éster sulfónico;

n es un número entero de 0 a 4; R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

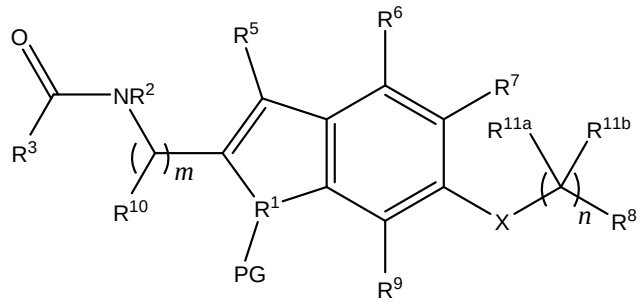
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, y

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), $-N(\text{alquilo}C_{1-6})_2$, $-C(O)NH_2$, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - $C(O)N(\text{alquilo}C_{1-6})_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I'-3):



(I'-3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

PG está ausente o es un grupo protector;

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, $-C(R^{12a})(R^{12b})$-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, $-N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

seguido por,

(b) opcionalmente poner en contacto el compuesto de fórmula (I'-3) con un agente desprotector;

para proporcionar un compuesto de fórmula (I').

[0307] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (II'-1) es una amina y el compuesto de fórmula (II'-2) es un aldehído o cetona. En algunas modalidades, la reacción es una aminación reductora. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden un reactivo reductor. En algunas modalidades, el reactivo reductor es $NaBH_3CN$.

[0308] En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (II'-1) son un fenol o tiol, y el compuesto de fórmula (II'-2) es un haluro de alquilo o un éster sulfónico. En algunas modalidades,

el éster sulfónico es un mesilato o tosilato. En algunas modalidades, la reacción es una alquilación. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base inorgánica. En algunas modalidades, la base inorgánica es K_2CO_3 o Cs_2CO_3.

[0309] En algunas modalidades, el grupo protector está ausente.

[0310] En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo protector de alquilo. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo terc-butoxi. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo protector de alilo. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo propenilo. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo alcoxicarbonilo. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo Boc. En algunas modalidades, el grupo protector es un grupo sulfonilo. En algunas modalidades, el grupo protector es SO_2Ph. En algunas modalidades, el grupo protector es un sulfonato de alquilo. En algunas modalidades, el grupo protector es un mesilato o tosilato.

[0311] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (IV'-1) es un fenol y el compuesto de fórmula (II'-2) es un alcohol. En algunas modalidades, la reacción es una reacción de Mitsunobu. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una trialquilfosfina. En algunas modalidades, la trialquilfosfina es PBu_3. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden además un éster de azodicarboxilato. En algunas modalidades, el éster de azodicarboxilato es tetrametilazodicarboxamida.

[0312] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (IV'-1) es un aldehído o cetona, y el compuesto de fórmula (II'-2) es una sal de trifenilfosfonio. En algunas modalidades, la reacción es una reacción de Wittig. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base. En algunas modalidades, la base es NaH.

[0313] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (IV'-1) es un fenol y el compuesto de fórmula (II'-2) es un éster sulfónico. En algunas modalidades, el éster sulfónico es un mesilato o tosilato. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base inorgánica. En algunas modalidades, la base inorgánica es carbonato de cesio. En algunas modalidades, la base inorgánica es K_2CO_3 o Cs_2CO_3.

[0314] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (IV'-1) es un aldehído o cetona, y el compuesto de fórmula (II'-2) es una sal de trifenilfosfonio o iluro. En algunas modalidades, la reacción comprende además un paso de hidrogenación o cicloadición para proporcionar un compuesto de fórmula (I) o (I').

[0315] En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (IV'-1) es una amina y el compuesto de fórmula (II-2) es un haluro de alquilo. En algunas modalidades, la reacción es una alquilación. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden una base orgánica. En algunas modalidades, la base orgánica es DIEA.

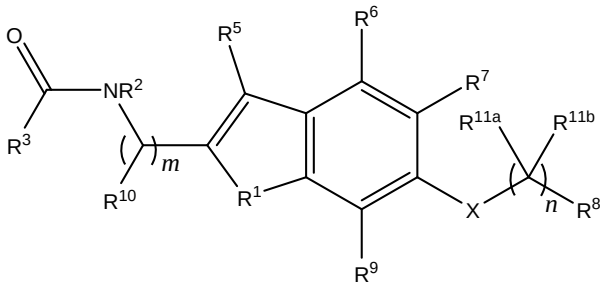
[0316] En algunas modalidades, el agente desprotector comprende un ácido. En algunas modalidades, el ácido es HCl, TFA o ácido barbitúrico. En algunas modalidades, el agente desprotector comprende tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). En algunas modalidades, el agente desprotector comprende tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y ácido barbitúrico. En algunas modalidades, el agente desprotector comprende Mg.

[0317] En algunas modalidades, la una o más reacciones comprenden además una etapa de hidrogenación o una etapa de ciclopropanación para derivar un compuesto de fórmula (I) o (I').

[0318] Todos los métodos descritos en el presente documento con referencia a la fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, también se describen y abarcan en este documento para cualquiera de las otras fórmulas detalladas en este documento, como la fórmula (II), lo mismo que si todas y cada una de las modalidades se enumeraran de forma específica e individual. Y, todos los métodos descritos en el presente documento con referencia a la fórmula (I) o (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, tales como las modalidades relacionadas con *m*, *n*, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11a}, R^{11b} y X aplican también a la fórmula (I-A), (I-A1), (I-A2), (I-A3), (I-A4), (I-A5), (I-A6), (I-B), (I-B1), (I-B2), (I-B3), (I-B4), (I-C), (I-C1), (I-C2), (I-C3), (I-C4), (I-C5), (I-D), (I-D1), (I-D2), (I-D3), (I-E), (I-E1), (I-E2), (I-E3), (I-F), (I-G), (I-H), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-D1), (II-D2), (II-E), (II-G), (II-H) o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

MODALIDADES ENUMERADAS

[0319] Modalidad 1. Un compuesto de fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera

de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

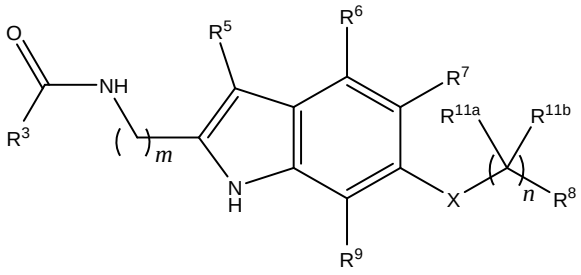
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}.

[0320] Modalidad 2. El compuesto de la modalidad 1, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-A):



(I-A).

[0321] Modalidad 3. El compuesto de la modalidad 1, modalidad 2, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m* es un número entero de 1-2.

[0322] Modalidad 4. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-3, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m* es 1.

[0323] Modalidad 5. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *n* es un número entero de 0-2.

[0324] Modalidad 6. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *n* es 1.

[0325] Modalidad 7. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *n* es 0.

[0326] Modalidad 8. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m* es 1 y *n* es 1.

[0327] Modalidad 9. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m* es 1 y *n* es 1.

[0328] Modalidad 10. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-9, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

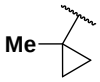
[0329] Modalidad 11. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, o un estereoisómero o

tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es alquiloC_{1-3}.

[0330] Modalidad 12. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-11, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es metilo, etilo o isopropilo.

[0331] Modalidad 13. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0332] Modalidad 14. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10 o 13, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}.

[0333] Modalidad 15. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, 13 o 14, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  .

[0334] Modalidad 16. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es $-N(R^4)_2$ y cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}o cicloalquiloC_{3-6}.

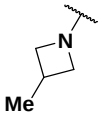
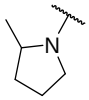
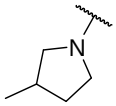
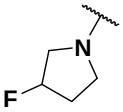
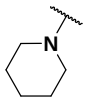
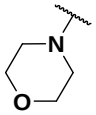
[0335] Modalidad 17. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10 o 16, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es $-N(R^4)_2$ y cada R^4 es independientemente H o alquiloC_{1-3}.

[0336] Modalidad 18. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0337] Modalidad 19. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10 o 18, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es $-N(R^4)_2$ y ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0338] Modalidad 20. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, 18 o 19, o un

estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es $-N(R^4)_2$ y ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}.

[0339] Modalidad 21. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, 18-20, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0340] Modalidad 22. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-21, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo o CN.

[0341] Modalidad 23. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-22, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}.

[0342] Modalidad 24. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-23, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^5 y R^7 son cada uno independientemente H.

[0343] Modalidad 25. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-23, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de R^5 y R^7 es H, y el otro de R^5 y R^7 es independientemente halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}.

[0344] Modalidad 26. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-25, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo.

[0345] Modalidad 27. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-26, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en

donde R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, F o Cl.

[0346] Modalidad 28. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^6 y R^9 son cada uno independientemente H.

[0347] Modalidad 29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de R^6 y R^9 es H, y el otro de R^6 y R^9 es F, o Cl.

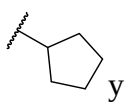
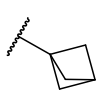
[0348] Modalidad 30. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-29, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0349] Modalidad 31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$.

[0350] Modalidad 32. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$ y cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}.

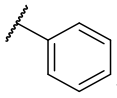
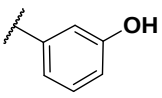
[0351] Modalidad 33. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-32, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$y cada R^4 es independientemente H o alquiloC_{1-6}.

[0352] Modalidad 34. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0353] Modalidad 35. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30 o 34, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en  y  .

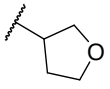
[0354] Modalidad 36. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es ariloC_{6-12} opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0355] Modalidad 37. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30 o 36, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es ariloC_{6-12}opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[0356] Modalidad 38. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, 36 o 37, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en  y 

.

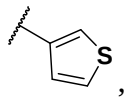
[0357] Modalidad 39. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

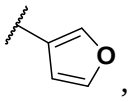
[0358] Modalidad 40. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30 o 39, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es 

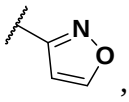
.

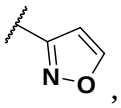
[0359] Modalidad 41. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

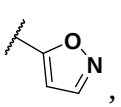
[0360] Modalidad 42. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30 o 41, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}.

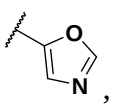
[0361] Modalidad 43. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, 41 o 42, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en 

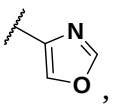
, 

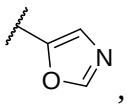
, 

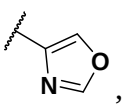
, 

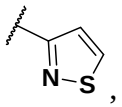
, 

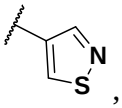
, 

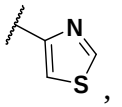
, 

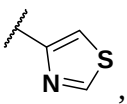
, 

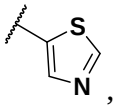
, 

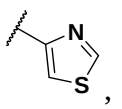
, 

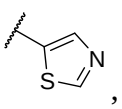
, 

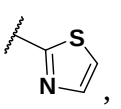
, 

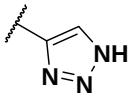
, 

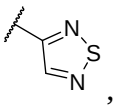
, 

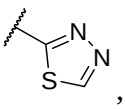
, 

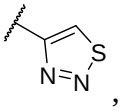
, 

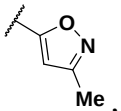
, 

, 

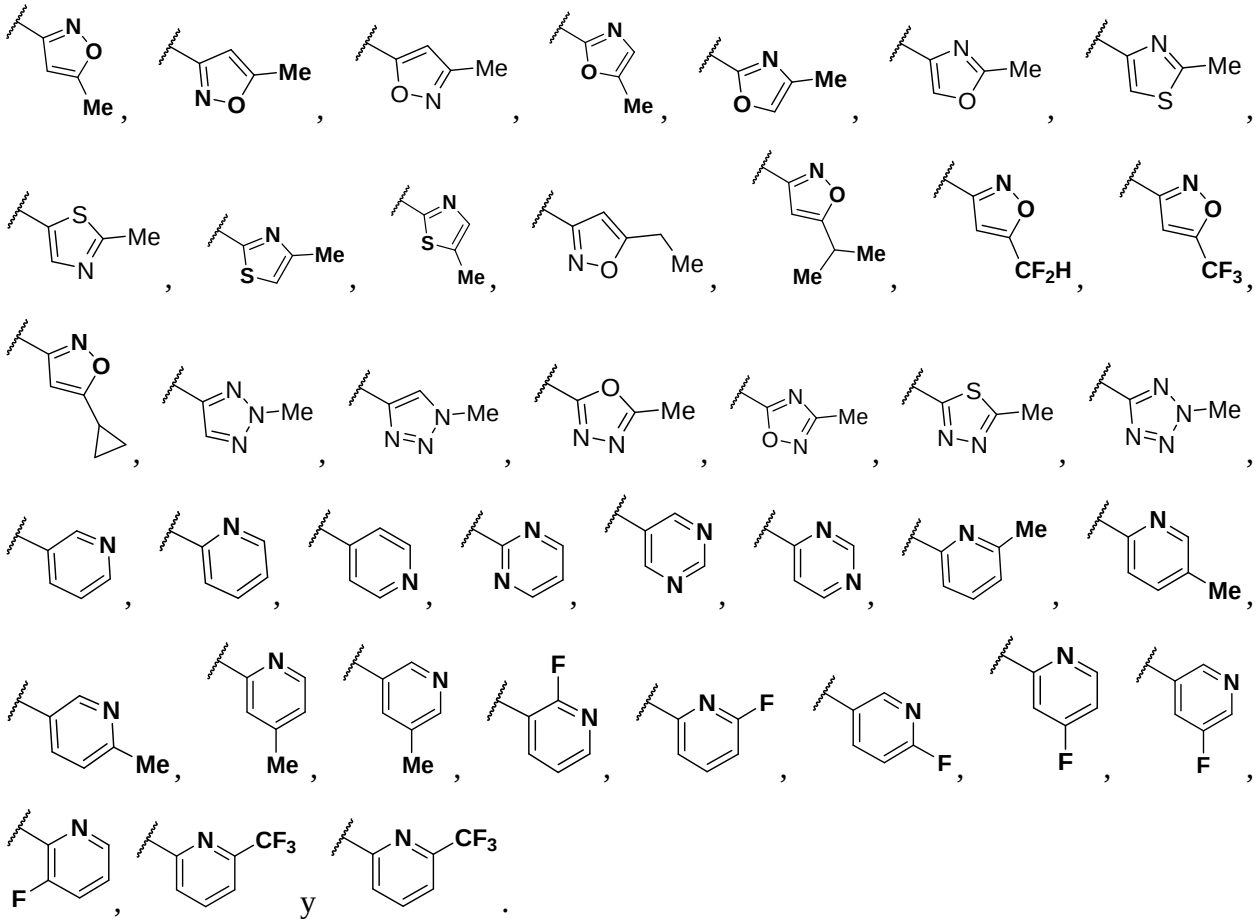
, 

, 

, 

, 

,



[0362] Modalidad 44. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-43, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^{11a} y R^{11b} son cada uno, independientemente en cada aparición, H.

[0363] Modalidad 45. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-43, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de R^{11a} y R^{11b} es H, y el otro de R^{11a} y R^{11b} es alquiloC_{1-3}.

[0364] Modalidad 46. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-43 o 45, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de R^{11a} y R^{11b} es H y el otro de R^{11a} y R^{11b} es metilo.

[0365] Modalidad 47. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-46, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -O-.

[0366] Modalidad 48. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-46, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en

donde X es -S-.

[0367] Modalidad 49. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-46, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -C(R^{12a})(R^{12b})-.

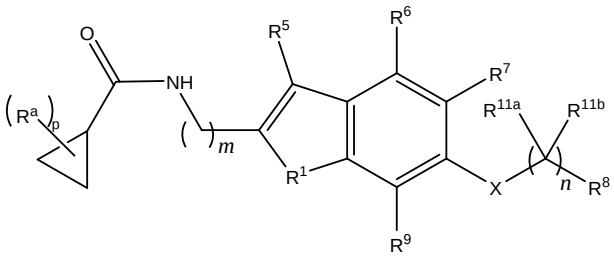
[0368] Modalidad 50. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-46 o 49, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -CH_2-, o -CH(alquiloC_{1-6})-.

[0369] Modalidad 51. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-46, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -N(R^{12})-.

[0370] Modalidad 52. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-46 o 51, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -NH-.

[0371] Modalidad 53. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-46, en donde, *n* es 1, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}.

[0372] Modalidad 54. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, 13-15 o 22-53, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-C):

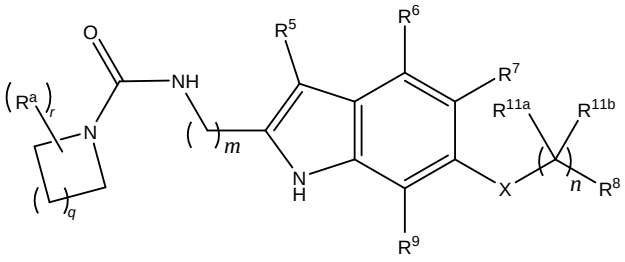


(I-C),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde

p es un número entero de 0-5.

[0373] Modalidad 55. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, 13-15 o 22-53, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-D):



(I-D),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde

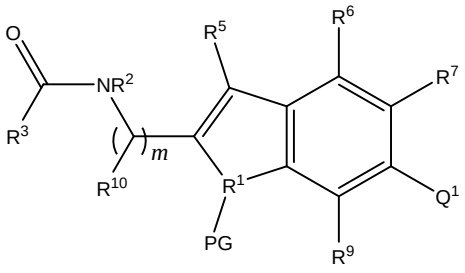
q es un número entero de 0-7; y

r es un número entero de 0-19.

[0374] Modalidad 56. El compuesto de la modalidad 1, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se selecciona de la Tabla 1.

[0375] Modalidad 57. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1-56, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-1):



(I-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Q^1 es halo, ácido borónico o éster borónico;

PG está ausente o es un grupo protector;

m es un número entero de 1 a 4;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, $-N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

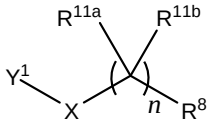
el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^{10} es H; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

con un compuesto de fórmula (I-2):



(I-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^1 es H, hidrazona, ácido borónico, éster borónico o halo;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

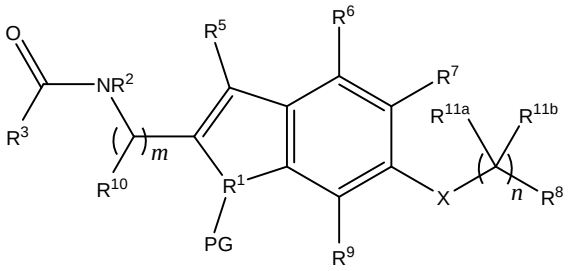
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I-3):



(I-3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

PG está ausente o es un grupo protector;

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC$_{1-6}$)-;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-10}$, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$ o cicloalquiloC$_{3-10}$, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-10}$o haloalquiloC$_{1-6}$, en donde

el alquiloC$_{1-6}$ de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC$_{3-10}$, ariloC$_{6-20}$, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC$_{1-6}$, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC$_{3-10}$;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC$_{1-6}$, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC$_{1-6}$ y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC$_{3-10}$;

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

seguido por,

(b) opcionalmente poner en contacto el compuesto de fórmula (I-3) con un agente desprotector;

para proporcionar un compuesto de fórmula (I).

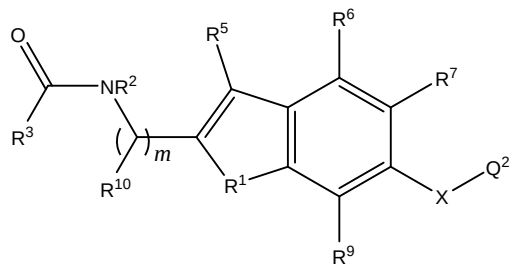
[0376] Modalidad 58. El proceso de la modalidad 57, en donde el grupo protector es un grupo terc-butoxi.

[0377] Modalidad 59. El proceso de la modalidad 57, o la modalidad 58, en donde el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden uno o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base.

[0378] Modalidad 60. El proceso de cualquiera de las modalidades 57-59, en donde el agente desprotector comprende un ácido.

[0379] Modalidad 61. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1-56, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el proceso comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II-1):



(II-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Q^2 es H, o (=O);

m es un número entero de 1 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

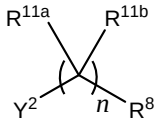
R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^{10} es H;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

con un compuesto de fórmula (II-2):



(II-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^2 es OH, (=O), halo, sal de trifenilfosfonio o éster sulfónico;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I).

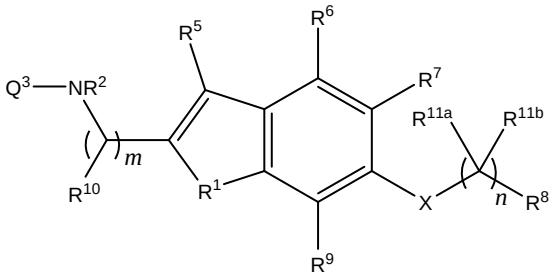
[0380] Modalidad 62. El proceso de la modalidad 60, en donde el compuesto de fórmula (II-1) es una amina, el compuesto de fórmula (II-2) es un aldehído o cetona y la reacción es una aminación reductora.

[0381] Modalidad 63. El proceso de la modalidad 60, en donde el compuesto de fórmula (II-1) es

un fenol o tiol, el compuesto de fórmula (II-2) es un haluro de alquilo o un éster sulfónico y la reacción es una reacción de alquilación.

[0382] Modalidad 64. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1-56, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III-1):



(III-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Q^3 es H;

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, $-C(R^{12a})(R^{12b})-$, -N(H)- o $-N(\text{alquilo}C_{1-6})-$;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

cada R^4 es independientemente H, $\text{alquilo}C_{1-6}$, $\text{haloalquilo}C_{1-6}$ o $\text{cicloalquilo}C_{3-10}$, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, $\text{alquilo}C_{1-6}$, $\text{cicloalquilo}C_{3-10}$o $\text{haloalquilo}C_{1-6}$, en donde

el $\text{alquilo}C_{1-6}$ de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es $-C(O)N(R^4)_2$, $\text{cicloalquilo}C_{3-10}$, $\text{arilo}C_{6-20}$, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o $\text{alquilo}C_{1-6}$, o se toman

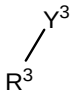
junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

con un compuesto de fórmula (III-2):



(III-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^3 es -C(O)OH, o -C(O)-halo;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, $-N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I).

[0383] Modalidad 65. El proceso de la modalidad 64, en donde el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden uno o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en HATU y DIEA.

[0384] Modalidad 66. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-56, o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0385] Modalidad 67. Un método para modular SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-56, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 66.

[0386] Modalidad 68. Un método para inhibir SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de

las modalidades 1 a 56, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 66.

[0387] Modalidad 69. Un método para reducir los niveles sistémicos de fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-56, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 66.

[0388] Modalidad 70. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-56, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 66.

[0389] Modalidad 71. El método de la modalidad 70, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico, enfermedades metabólicas, hiperfenilalaninemia, tirosinemia (tipo I, II o III), hiperglicinemia no cetósica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, deficiencia de DNAJC12, trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, trastornos relacionados con la obesidad y trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo.

[0390] Modalidad 72. El método de la modalidad 70 o la modalidad 71, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico y enfermedades metabólicas.

[0391] Modalidad 73. El método de la modalidad 70, en donde la enfermedad, trastorno o afección está asociada con niveles anormales de aminoácidos.

[0392] Modalidad 74. El método de la modalidad 70, o la modalidad 74, en donde la enfermedad, trastorno o afección está asociada con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa.

[0393] Modalidad 75. Un kit, que comprende (i) un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-56, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 66, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por

SLC6A19 en un individuo que lo necesita.

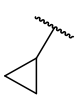
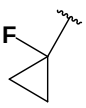
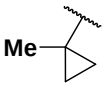
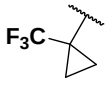
[0394] Modalidad 76. El kit de la modalidad 75, en donde la enfermedad, trastorno o afección está asociada con niveles anormales de aminoácidos.

[0395] Modalidad 77. El método de la modalidad 75, o la modalidad 76, en donde la enfermedad, trastorno o afección está asociada con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa.

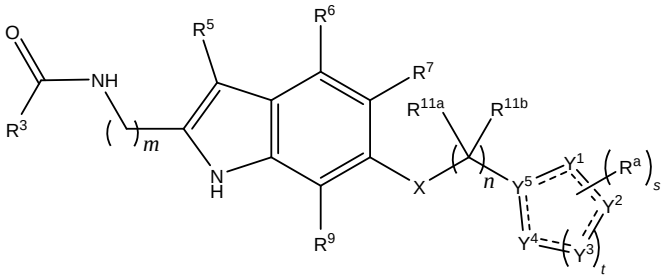
[0396] Modalidad 78. El kit de la modalidad 75, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico, enfermedades metabólicas, hiperfenilalaninemia, tirosinemia (tipo I, II o III), hiperglicinemia no cetósica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, deficiencia de DNAJC12, trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, trastornos relacionados con la obesidad y trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo.

[0397] Modalidad 79. El kit de la modalidad 75, en donde el individuo tiene un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa.

[0398] Modalidad 14B. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10 o 13, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}.

[0399] Modalidad 15B. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-10, 13 o 14, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  , y  .

[0400] Modalidad 56B. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-29, 43-55 o 14B-15B, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es de fórmula (I-H):



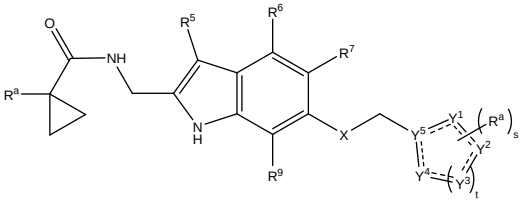
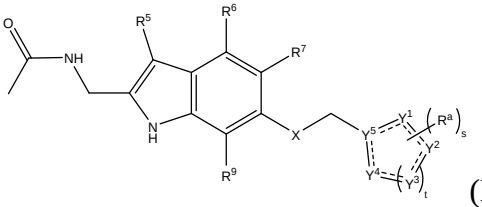
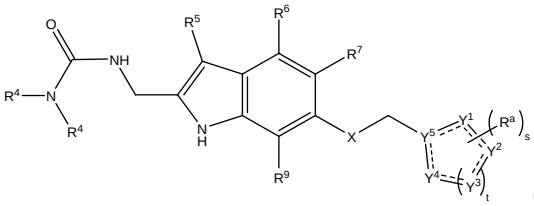
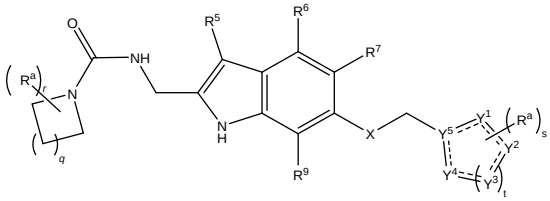
(I-H),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

s es un número entero de 0-6;

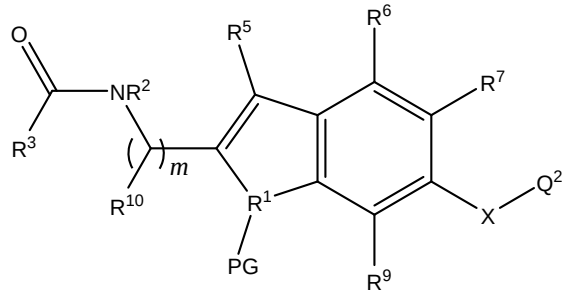
t es 1 o 2; y

 representa un enlace simple o doble.

[0401] Modalidad 57B. El compuesto de la modalidad 56B, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es de fórmula:  (I-H-b-i),  (I-H-b-ii),  (I-H-b-iii) o  (I-H-b-iv).

[0402] Modalidad 63B. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las modalidades 1-58, 14B-15B o 57B-58B, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV-1):



(IV-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

PG está ausente o es un grupo protector;

Q^2 es H, o (=O);

m es un número entero de 1 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

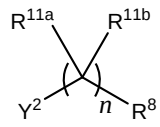
R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^{10} es H;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

con un compuesto de fórmula (II-2):



(II-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^2 es OH, (=O), halo, sal de trifenilfosfonio o éster sulfónico;

n es un número entero de 0 a 4;

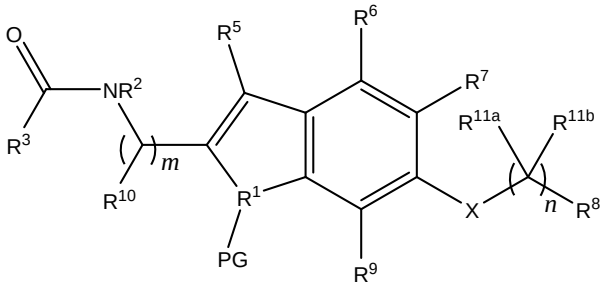
X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I-3):



(I-3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

PG está ausente o es un grupo protector;

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

seguido por,

(b) opcionalmente poner en contacto el compuesto de fórmula (I-3) con un agente desprotector;

para proporcionar un compuesto de fórmula (I).

[0403] Modalidad 64B. El proceso de la modalidad 63B, en donde el grupo protector está ausente.

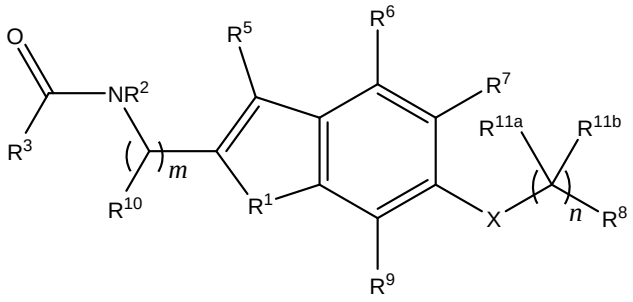
[0404] Modalidad 65B. El proceso de la modalidad 63B, en donde el grupo protector es un mesilato o tosilato.

[0405] Modalidad 66B. El proceso de cualquiera de las modalidades 63B-65B, en donde el compuesto de fórmula (IV-1) es una amina, el compuesto de fórmula (II-2) es un aldehído o cetona y la reacción es una aminación reductora.

[0406] Modalidad 67B. El proceso de cualquiera de las modalidades 63B-65B, en donde el compuesto de fórmula (IV-1) es un fenol o tiol, el compuesto de fórmula (II-2) es un haluro de alquilo o un éster sulfónico y la reacción es una reacción de alquilación.

[0407] Modalidad 68B. El proceso de la modalidad 63B o 65B-67B, en donde el agente desprotector comprende Mg.

[0408] Modalidad 1C.Un compuesto de fórmula (I'):



(I'),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R_4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{11a} y R^{11b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{11a} y R^{11b} se toma junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con uno de R^{11a} o

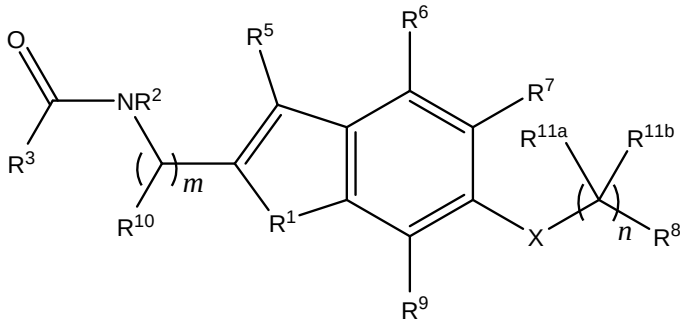
R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6}.

[0409] Modalidad 2C.El compuesto de la modalidad 1C, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



(I),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R_4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

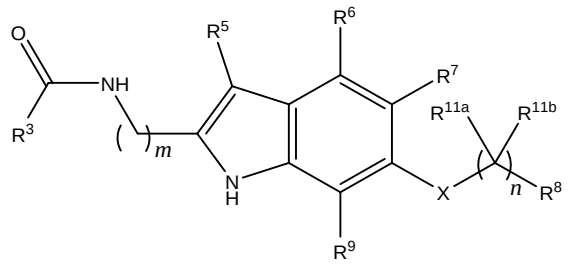
R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10}.

[0410] Modalidad 3C.El compuesto de la modalidad 1C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-A):



(I-A).

[0411] Modalidad 4C.El compuesto de la modalidad 1C o modalidad 2C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m* es un número entero de 1-2.

[0412] Modalidad 5C.El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-4C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m* es 1.

[0413] Modalidad 6C.El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-5C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en

donde *n* es un número entero de 0-2.

[0414] Modalidad 7C.El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-6C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *n* es 1.

[0415] Modalidad 8C.El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-6C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *n* es 0.

[0416] Modalidad 9C.El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-7C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m* es 1 y *n* es 1.

[0417] Modalidad 10C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-6C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde *m* es 1 y *n* es 1.

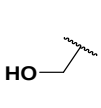
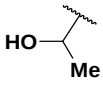
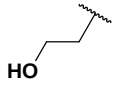
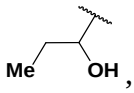
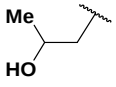
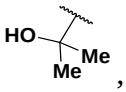
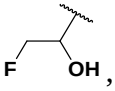
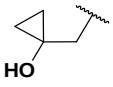
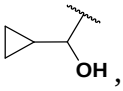
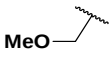
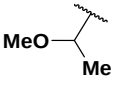
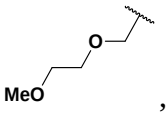
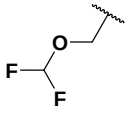
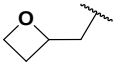
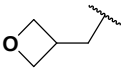
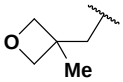
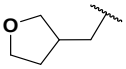
[0418] Modalidad 11C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-10C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-6 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0419] Modalidad 12C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es alquiloC_{1-3}.

[0420] Modalidad 13C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-12C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es metilo, etilo o isopropilo.

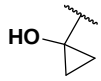
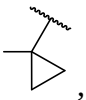
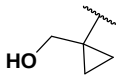
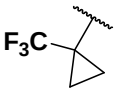
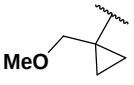
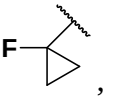
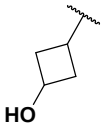
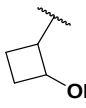
[0421] Modalidad 14C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más R^a; R^a es -OH, halo, alcoxiC_{1-3}, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC_{3-6}, en donde el alcoxiC_{1-3}, heterociclilo de 4-6 miembros o cicloalquiloC_{3-6}de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y cada R^b es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-3} o alcoxiC_{1-3}.

[0422] Modalidad 15C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C o 14C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de

los anteriores, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0423] Modalidad 16C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0424] Modalidad 17C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C o 16C o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH, halo, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más -OH, o alcoxiC_{1-3}.

[0425] Modalidad 18C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, 16C o 17C o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0426] Modalidad 19C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es $-N(R^4)_2$ y cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}o cicloalquiloC_{3-6}.

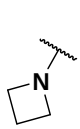
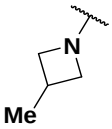
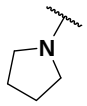
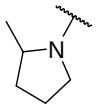
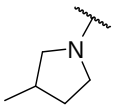
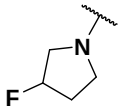
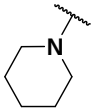
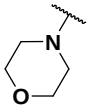
[0427] Modalidad 20C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C o 19C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es $-N(R^4)_2$ y cada R^4 es independientemente H o alquiloC_{1-3}.

[0428] Modalidad 21C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de

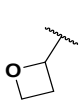
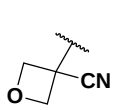
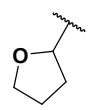
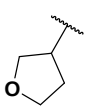
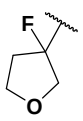
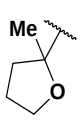
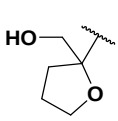
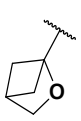
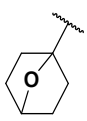
los anteriores, en donde R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

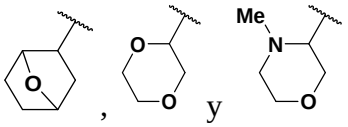
[0429] Modalidad 22C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C o 21C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es $-N(R^4)_2$ y ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0430] Modalidad 23C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, 21C o 22C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es $-N(R^4)_2$ y ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}.

[0431] Modalidad 24C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C o 21C-23C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

[0432] Modalidad 25C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C o 21C o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más -CN, halo, o alquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH.

[0433] Modalidad 26C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, 21C o 25C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



y .

[0434] Modalidad 27C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-26C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3}, cicloalquiloC_{3-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde el alquiloC_{1-3} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo o CN.

[0435] Modalidad 28C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-27C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}.

[0436] Modalidad 29C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-28C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^5 y R^7 son cada uno independientemente H.

[0437] Modalidad 30C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-28C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de R^5 y R^7 es H, y el otro de R^5 y R^7 es independientemente halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}.

[0438] Modalidad 31C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-30C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo.

[0439] Modalidad 32C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-31C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^6 y R^9 son cada uno independientemente H, F o Cl.

[0440] Modalidad 33C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-32C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^6 y R^9 son cada uno independientemente H.

[0441] Modalidad 34C. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1C-32C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de R^6 y R^9 es H, y el otro de R^6 y R^9 es F, o Cl.

[0442] Modalidad 35C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-34C, o un

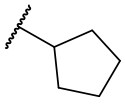
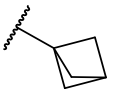
estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es -C(O)N(R_4)$_2$, cicloalquiloC_{3-6}, ariloC_{6-12}, heterociclilo de 3-6 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0443] Modalidad 36C. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1C-35C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es -C(O)N(R_4)$_2$.

[0444] Modalidad 37C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-36C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es -C(O)N(R_4)$_2$ y cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}.

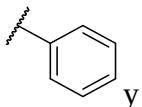
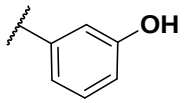
[0445] Modalidad 38C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-37C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es -C(O)N(R_4)$_2$y cada R^4es independientemente H o alquiloC_{1-6}.

[0446] Modalidad 39C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-35C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es cicloalquiloC_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0447] Modalidad 40C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-35C o 39C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en  y  .

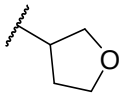
[0448] Modalidad 41C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-35C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es ariloC_{6-12} opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0449] Modalidad 42C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-35C o 41C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es ariloC_{6-12} opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[0450] Modalidad 43C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-35C, 41C o 42C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en  y 

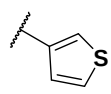
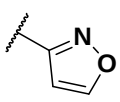
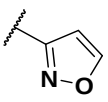
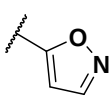
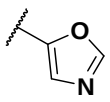
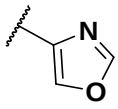
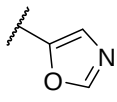
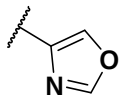
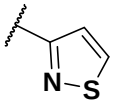
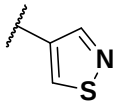
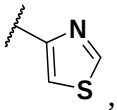
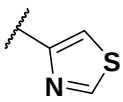
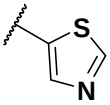
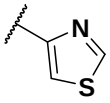
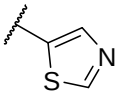
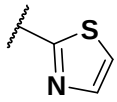
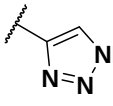
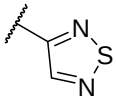
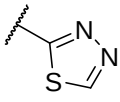
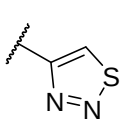
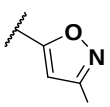
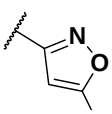
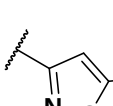
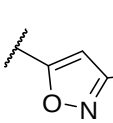
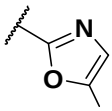
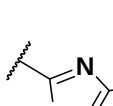
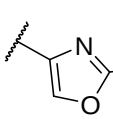
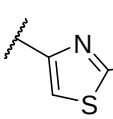
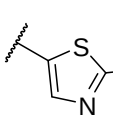
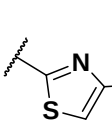
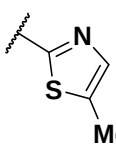
.

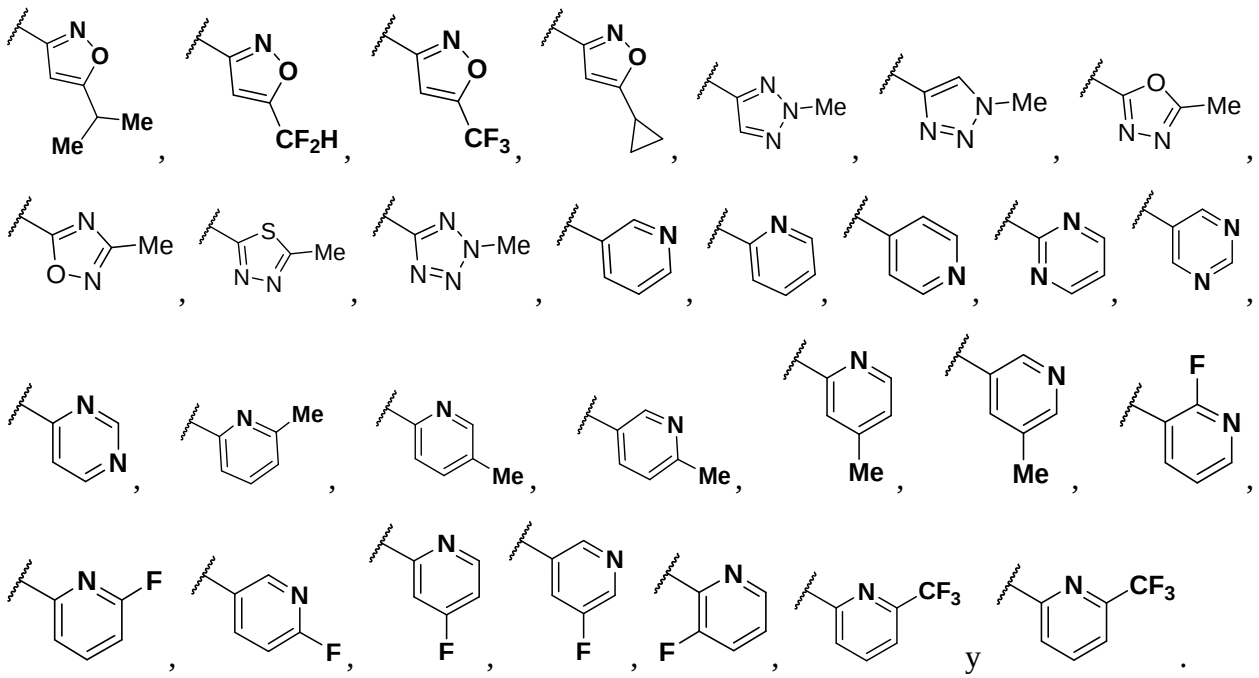
[0451] Modalidad 44C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-35C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es heterociclilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0452] Modalidad 45C. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1C-35C o 44C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es  .

[0453] Modalidad 46C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-35C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R^a.

[0454] Modalidad 47C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-35C o 46C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 es heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}.

[0455] Modalidad 48C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-35C, 46C o 47C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , .



[0456] Modalidad 49C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-48C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde R^{11a} y R^{11b} son cada uno, independientemente en cada aparición, H.

[0457] Modalidad 50C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-48C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de R^{11a} y R^{11b} es H, y el otro de R^{11a} y R^{11b} es alquiloC_{1-3}.

[0458] Modalidad 51C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-48C o 50C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde uno de R^{11a} y R^{11b} es H y el otro de R^{11a} y R^{11b} es metilo.

[0459] Modalidad 52C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-51C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -O-.

[0460] Modalidad 53C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-51C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -S-.

[0461] Modalidad 54C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-51C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -C(R^{12a})(R^{12b})-.

[0462] Modalidad 55C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-51C o 54C, o un

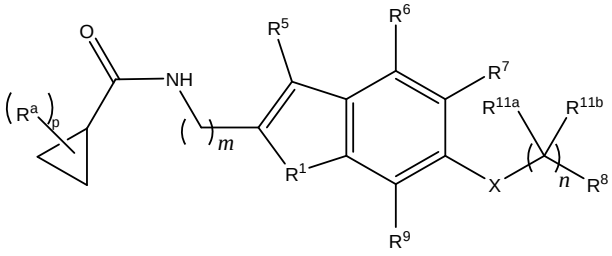
estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -CH_2-, o -CH(alquiloC_{1-6})-.

[0463] Modalidad 56C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-51C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -$N(R^{12})$-.

[0464] Modalidad 57C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-51C o 56C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde X es -NH-.

[0465] Modalidad 58C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-51C, en donde, *n* es 1, uno de R^{12a} y R^{12b} es H, o alquiloC_{1-6}, y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}.

[0466] Modalidad 59C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, 16C-18C o 27C-58C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-C):

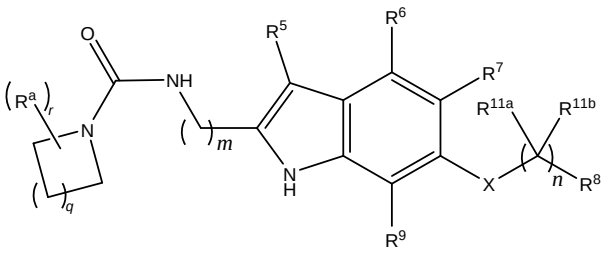


(I-C),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

p es un número entero de 0-5.

[0467] Modalidad 60C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-11C, 16C-18C o 27C-58C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-D):



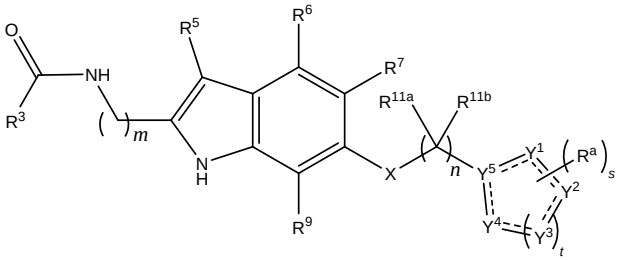
(I-D),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

q es un número entero de 0-7; y

r es un número entero de 0-19.

[0468] Modalidad 61C. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-34C o 48C-60C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-H):



(I-H),

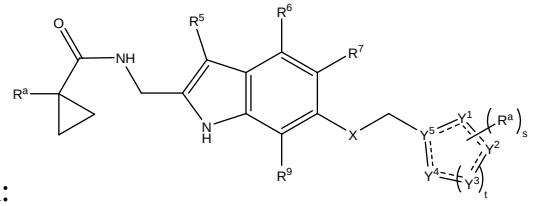
o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde

s es un número entero de 0 -6;

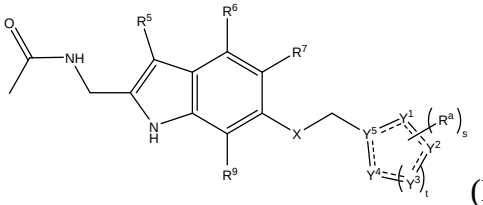
t es 1 o 2; y

------ representa un enlace simple o doble.

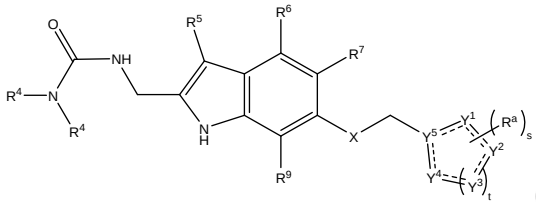
[0469] Modalidad 62C. El compuesto de la modalidad 61C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto es de fórmula:



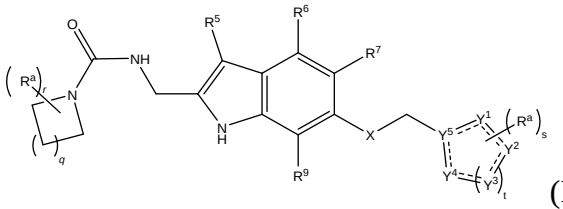
(I-H-b-i),



(I-H-b-ii),



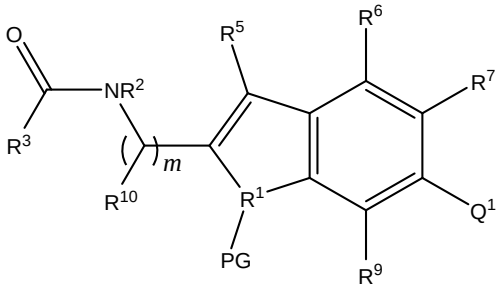
(I-H-b-

iii) o  (I-H-b-iv).

[0470] Modalidad 63C. El compuesto de la modalidad 1C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el compuesto, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se selecciona de los Compuestos 1-317 de la Tabla 1.

[0471] Modalidad 64C. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I'), como se define en cualquiera de las modalidades 1C-63C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I'-1):

 (I'-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Q^1 es halo, ácido borónico o éster borónico;

PG está ausente o es un grupo protector;

m es un número entero de 1 a 4;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, $-N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

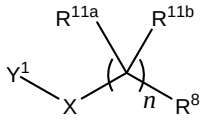
R^{10} es H; y

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, $-C(O)NH_2$, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

con un compuesto de fórmula (I'-2):



(I'-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^1 es H, hidrazona, ácido borónico, éster borónico o halo;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

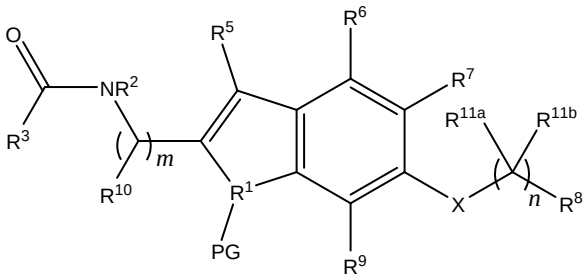
cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, $-C(O)NH_2$, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-}

$_{10}$, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I'-3):



(I'-3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

PG está ausente o es un grupo protector;

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^a es independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, $-NH_2$, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquiloC_{1-6}), -C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

seguido por,

(b) opcionalmente poner en contacto el compuesto de fórmula (I'-3) con un agente desprotector;

para proporcionar un compuesto de fórmula (I').

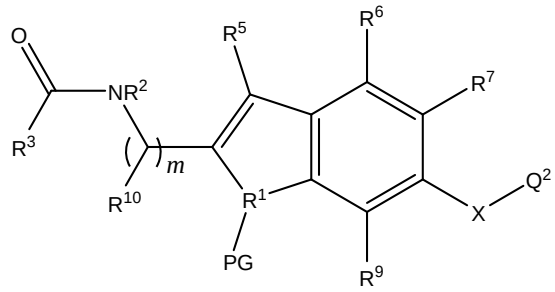
[0472] Modalidad 65C. El proceso de la modalidad 64C, en donde el grupo protector es un grupo terc-butoxi.

[0473] Modalidad 66C. El proceso de la modalidad 64C o 65C, en donde el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden uno o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base.

[0474] Modalidad 67C. El proceso de cualquiera de las modalidades 64C-66C, en donde el agente desprotector comprende un ácido.

[0475] Modalidad 68C. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I'), como se define en cualquiera de las modalidades 1C-63C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV'-1):



(IV'-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

PG está ausente o es un grupo protector;

Q^2 es H, o (=O);

m es un número entero de 1 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^{10} es H;

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, y

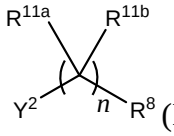
cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}

de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

con un compuesto de fórmula (II'-2):



(II'-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^2 es OH, (=O), halo, sal de trifenilfosfonio o éster sulfónico;

n es un número entero de 0 a 4; R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

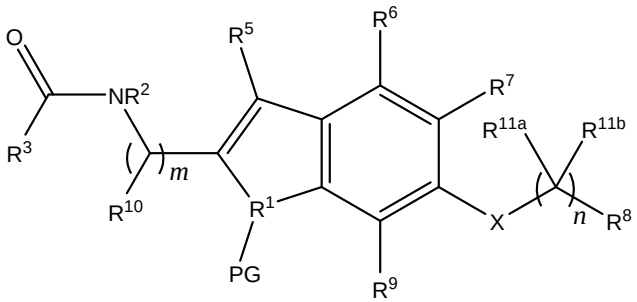
R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H o alquiloC_{1-6}, y

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I'-3):



(I'-3),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

PG está ausente o es un grupo protector;

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -N-, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -N(R^4)$_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

seguido por,

(b) opcionalmente poner en contacto el compuesto de fórmula (I'-3) con un agente desprotector; para proporcionar un compuesto de fórmula (I').

[0476] Modalidad 69C. El proceso de la modalidad 68C, en donde el grupo protector está ausente.

[0477] Modalidad 70C. El proceso de la modalidad 68C, en donde el grupo protector es un mesilato o tosilato.

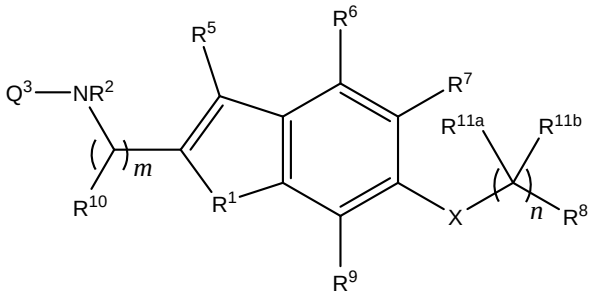
[0478] Modalidad 71C. El proceso de cualquiera de las modalidades 68C-70C, en donde el compuesto de fórmula (IV'-1) es una amina, el compuesto de fórmula (II'-2) es un aldehído o cetona y la reacción es una aminación reductora.

[0479] Modalidad 72C. El proceso de cualquiera de las modalidades 68C-70C, en donde el compuesto de fórmula (IV'-1) es un fenol o tiol, el compuesto de fórmula (II'-2) es un haluro de alquilo o un éster sulfónico y la reacción es una reacción de alquilación.

[0480] Modalidad 73C. El proceso de la modalidad 68C o 70C-72C, en donde el agente desprotector comprende Mg.

[0481] Modalidad 74C. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I'), como se define en cualquiera de las modalidades 1C-63C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'-1):



(III'-1),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Q^3 es H;

m es un número entero de 1 a 4;

n es un número entero de 0 a 4;

X es -O-, -S-, -C(R^{12a})(R^{12b})-, -N(H)- o -N(alquiloC_{1-6})-;

R^1 es -NH-, -O-, o -S-;

R^2 es H;

cada R^4 es independientemente H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6} o cicloalquiloC_{3-10}, o

ambos R^4 se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^5 y R^7 son cada uno independientemente H, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}o haloalquiloC_{1-6}, en donde

el alquiloC_{1-6} de R^5 y R^7 están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halo o CN;

R^6 y R^9 son cada uno independientemente H o halo;

R^8 es -C(O)N(R^4)$_2$, cicloalquiloC_{3-10}, ariloC_{6-20}, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-20 miembros, en donde cada R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

R^{10} es H;

R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente en cada aparición, H, o alquiloC_{1-6}, o se toman junto con uno de R^{12a} o R^{12b} para formar un cicloalquiloC_{3-10};

R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente, H o alquiloC_{1-6}, o

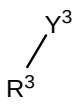
uno de R^{12a} y R^{12b} es H o alquiloC_{1-6} y el otro de R^{12a} y R^{12b} se toma junto con R^{11a} o R^{11b} para formar un cicloalquiloC_{3-10}; y

cada R^aes independientemente -OH, oxo, -CN, halo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, -O-haloalquiloC_{1-6}, -NH_2, -NH(alquiloC_{1-6}), -N(alquiloC_{1-6})$_2$, -C(O)NH_2, - C(O)NH(alquiloC_{1-6}), - C(O)N(alquiloC_{1-6})$_2$, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10}, en donde

el alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquiloC_{3-10}, u -O-cicloalquiloC_{3-10} de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más R^b; y

cada R^b es independientemente D, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, o alcoxiC_{1-6};

con un compuesto de fórmula (III'-2):



(III'-2),

o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

Y^3 es -C(O)OH, o -C(O)-halo;

R^3 es alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-10}, -$N(R^4)_2$, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde cada R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más R^a; y

cada R^a es, independientemente en cada aparición, -OH, halo, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, o cicloalquiloC_{3-10};

en presencia de uno o más reactivos de acoplamiento, para proporcionar un compuesto de fórmula (I').

[0482] Modalidad 75C. El proceso de la modalidad 74C, en donde el uno o más reactivos de acoplamiento comprenden uno o más reactivos seleccionados del grupo que consiste en HATU y DIEA.

[0483] Modalidad 76C. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-63C, o un estereoisómero o tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0484] Modalidad 77C. Un método para modular SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-63C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 76C.

[0485] Modalidad 78C. Un método para inhibir SLC6A19 en una célula, que comprende exponer la célula a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-63C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 76C.

[0486] Modalidad 79C. Un método para reducir los niveles sistémicos de fenilalanina, tirosina, glutamina o glicina en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-63C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 76C.

[0487] Modalidad 80C. Un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo, un compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-63C, o un estereoisómero o tautómero del mismo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 76C.

[0488] Modalidad 81C. El método de la modalidad 80C, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico, enfermedades metabólicas, hiperfenilalaninemia, tirosinemia (tipo I, II o III), hiperglicinemia no cetósica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, deficiencia de DNAJC12, trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, trastornos relacionados con la obesidad y trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo.

[0489] Modalidad 82C. El método de la modalidad 80C o 81C, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico y enfermedades metabólicas.

[0490] Modalidad 83C. El método de la modalidad 80C, en donde la enfermedad, trastorno o afección está asociada con niveles anormales de aminoácidos.

[0491] Modalidad 84C. El método de la modalidad 80C o 81C, en donde la enfermedad, trastorno o afección está asociada con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa.

[0492] Modalidad 85C. El método de cualquiera de las modalidades 80C-84C, en donde se administra una cantidad eficaz del compuesto.

[0493] Modalidad 86C. El método de cualquiera de las modalidades 80C-85C, en donde el individuo es un ser humano.

[0494] Modalidad 87C. Un kit, que comprende (i) un compuesto de cualquiera de las modalidades 1C-63C, o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de la modalidad 76C, y (ii) instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por SLC6A19 en un individuo que lo necesita.

[0495] Modalidad 88C. El kit de la modalidad 87C, en donde la enfermedad, trastorno o afección está asociada con niveles anormales de aminoácidos.

[0496] Modalidad 89C. El kit de la modalidad 87C, o la modalidad 88C, en donde la enfermedad, trastorno o afección está asociada con un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa.

[0497] Modalidad 90C. El kit de la modalidad 87C, en donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en fenilcetonuria (PKU), enfermedad renal crónica (CKD), síndrome metabólico, enfermedades metabólicas, hiperfenilalaninemia, tirosinemia (tipo I, II o III), hiperglicinemia no cetósica, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, deficiencia de DNAJC12, trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia, diabetes, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, trastornos relacionados con la obesidad y trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo.

[0498] Modalidad 91C. El kit de la modalidad 87C, en donde el individuo tiene un defecto genético en la fenilalanina hidroxilasa.

EJEMPLOS

[0499] Los siguientes esquemas de reacción sintética, que se detallan en los Esquemas y Ejemplos, son meramente ilustrativos de algunos de los métodos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente divulgación, o una modalidad o aspecto de la misma. Se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintética, como será evidente para los expertos en la técnica.

[0500] Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de reacción sintética se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen, entre otras, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluidas constantes físicas y datos espectrales.

[0501] Aunque en este documento se representan y describen ciertas modalidades ejemplares, los compuestos de la presente divulgación, o cualquier variación o modalidad de los mismos, se pueden preparar utilizando materiales de partida apropiados de acuerdo con los métodos descritos en general en este documento y/o mediante métodos disponibles para una persona con conocimientos ordinarios en la materia.

[0502] En algunas modalidades, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I'), o un estereoisómero o tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores de acuerdo con cualquiera del Esquema 1-Esquema 34.

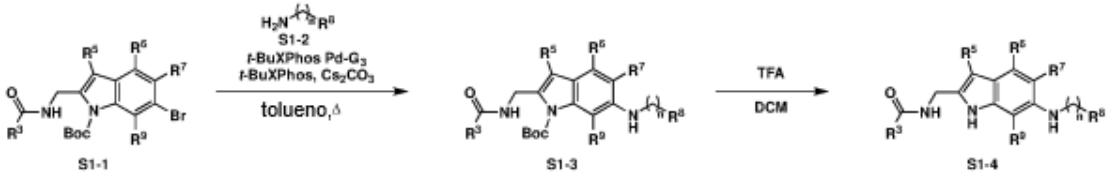
Ejemplos sintéticos

Como se muestra en los Esquemas y Ejemplos a continuación, en ciertas modalidades ejemplares,

los compuestos de fórmula (I), o cualquier variación o modalidad de los mismos, como se describe en otra parte del presente documento, o un estereoisómero o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se preparan de acuerdo con los procedimientos generales. Los métodos generales a continuación, y otros métodos conocidos por los químicos sintéticos con conocimientos ordinarios en la materia, se pueden aplicar a todas las fórmulas, variaciones, modalidades y especies descritas en este documento.

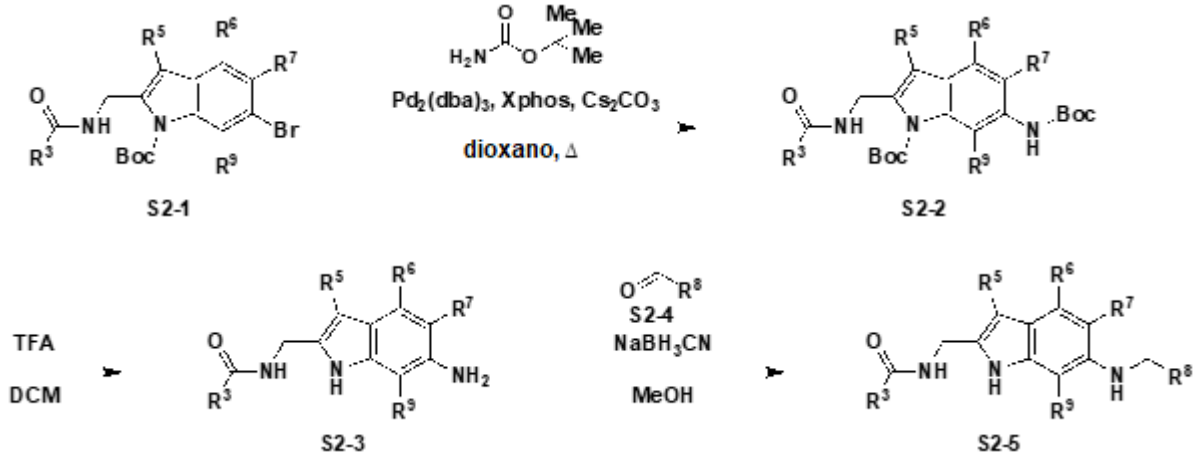
Esquemas

Esquema 1



[0503] Los compuestos de fórmula **S1-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 1**. El acoplamiento de Buchwald del bromuro de arilo **S1-1** con la amina **S1-2** usando un catalizador de paladio como *t*-BuXPhos Pd-G3, un ligando de fosfina como *t*-BuXPhos y una base como Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico como tolueno da la amina **S1-3**. La eliminación del grupo protector Boc con un ácido prótico como TFA en un disolvente como DCM produce compuestos de fórmula **S1-4**.

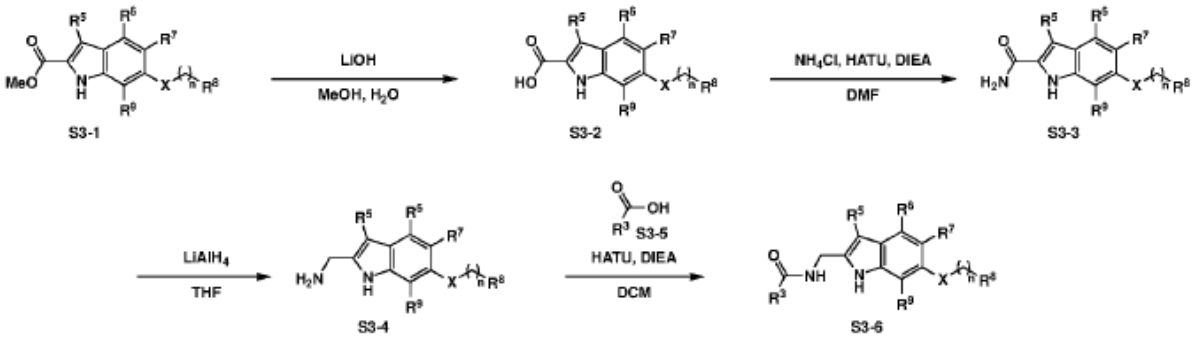
Esquema 2



[0504] Los compuestos de fórmula **S2-5** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 2**. El acoplamiento de Buchwald del bromuro de arilo **S2-1**con carbamato de *terc*-butilo usando un catalizador de paladio como $Pd_2(dba)_3$, un ligando de fosfina como XPhos y una base como Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico como el dioxano da la amina **S2-2**. La eliminación del grupo protector

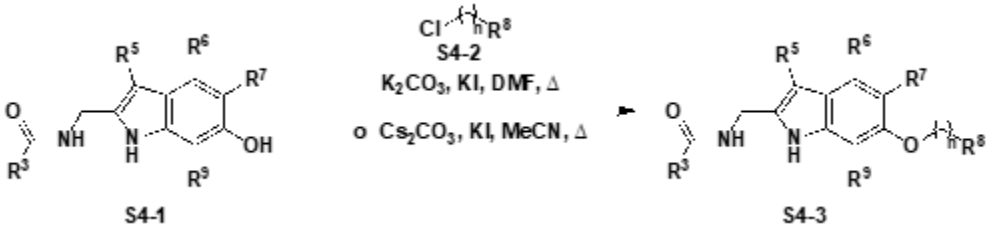
Boc con un ácido prótico como TFA en un disolvente como DCM da la amina **S2-3**. La aminación reductora con el aldehído **S2-4** usando un agente reductor como $NaBH_3CN$ en un disolvente como MeOH da compuestos de fórmula **S2-5**.

Esquema 3



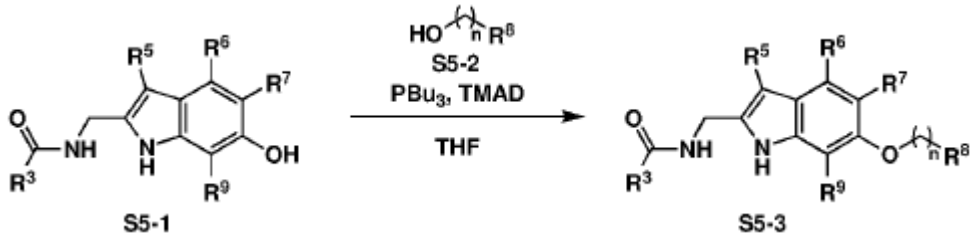
[0505] Los compuestos de fórmula **S3-6** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 3**. La hidrólisis del éster **S3-1** con una base como LiOH en disolventes como MeOH y agua produce el ácido **S3-2**. El acoplamiento de amida con cloruro de amonio, un reactivo de acoplamiento como HATU y una base de amina terciaria como DIEA en un disolvente aprótico como DMF da la amida **S3-3**, que puede reducirse con un agente reductor de hidruro como $LiAlH_4$ en un disolvente aprótico como THF para dar la amina primaria **S3-4**. El acoplamiento de amida con ácido carboxílico **S3-5**, un reactivo de acoplamiento como HATU y una base de amina terciaria como DIEA en un disolvente aprótico como DCM da compuestos de fórmula **S3-6**.

Esquema 4



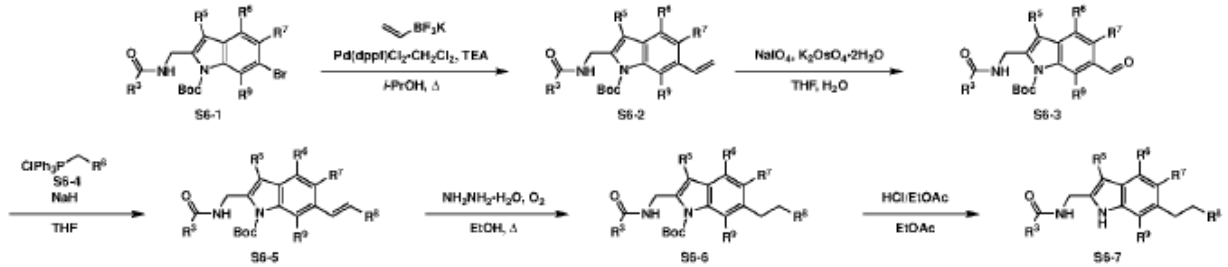
[0506] Los compuestos de fórmula **S4-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 4**. La alquilación del fenol **S4-1** con cloruro de alquilo **S4-2** usando una base inorgánica tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3, y KI, en un disolvente aprótico tal como DMF o acetonitrilo da compuestos de fórmula **S4-3**.

Esquema 5



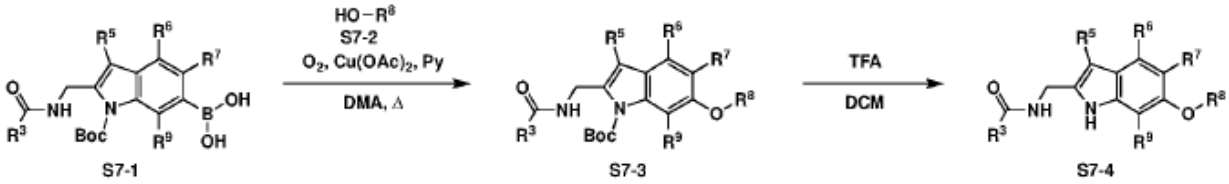
[0507] Los compuestos de fórmula **S5-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 5**. La reacción de Mitsunobu del fenol **S5-1** con el alcohol **S5-2** usando una trialquilfosfina tal como PBu_3 y un éster azodicarboxilato tal como tetrametilazodicarboxamida en un disolvente aprótico tal como THF da compuestos de fórmula **S5-3**, que pueden requerir desprotección adicional o manipulación del grupo funcional usando condiciones estándar para llegar a los compuestos finales.

Esquema 6



[0508] Los compuestos de fórmula **S6-7** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 6**. El acoplamiento de Suzuki del bromuro de arilo **S6-1** con viniltrifluoroborato de potasio usando un catalizador de paladio como $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ y una base como TEA en un disolvente como isopropanol produce el alqueno **S6-2**. La escisión oxidativa con osmato de potasio y peryodato de sodio en disolventes como THF y agua da el aldehído **S6-3**. La reacción posterior de Wittig con la sal de trifenilfosfonio **S6-4** y una base como NaH en un disolvente aprótico como THF produce **S6-5**, que puede reducirse con hidrazina y oxígeno en un disolvente como etanol. La eliminación del grupo protector Boc con un ácido como HCl en un disolvente como EtOAc produce compuestos de fórmula **S6-7**.

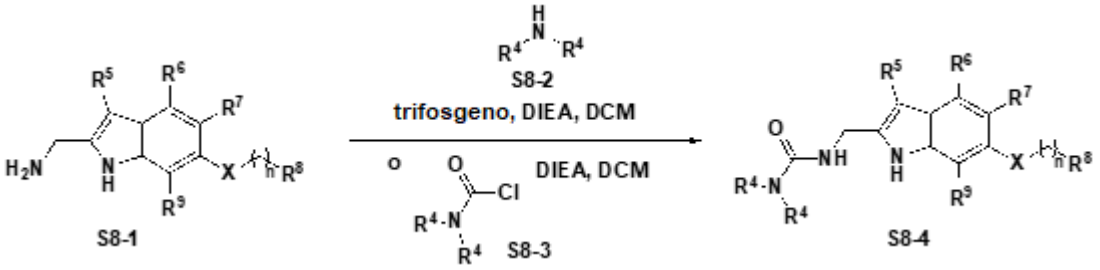
Esquema 7



[0509] Los compuestos de fórmula **S7-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 7**. El

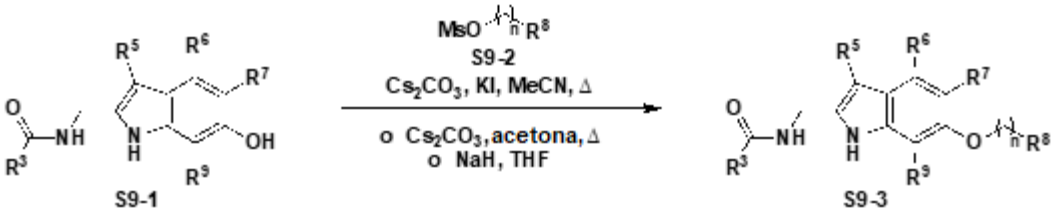
acoplamiento de tipo Ullmann de un ácido borónico como **S7-1** con un alcohol como **S7-2** bajo una atmósfera de oxígeno, en presencia de acetato de cobre (II) y piridina, genera **S7-3**. La eliminación del grupo Boc utilizando un ácido prótico como el ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico como el DCM proporciona compuestos de fórmula **S7-4**.

Esquema 8



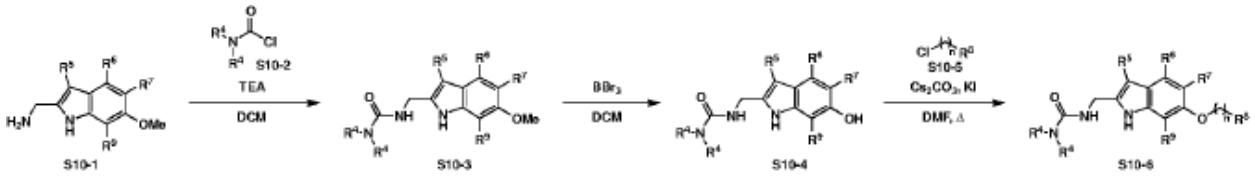
[0510] Los compuestos de fórmula **S8-4** se pueden preparar con los dos enfoques que se muestran en el Esquema 8. El tratamiento de una amina tal como **S8-1** con trifosgeno y una base de amina terciaria tal como DIEA, seguido de reacción con una segunda amina tal como **S8-2**, da compuestos de fórmula **S8-4**. Como alternativa, la amina **S8-1** se puede acoplar con un cloruro de carbamoilo tal como **S8-3** en presencia de una base de amina terciaria como DIEA para dar compuestos de fórmula **S8-4**, que pueden requerir desprotección adicional o manipulación del grupo funcional utilizando condiciones estándar para llegar a los compuestos finales.

Esquema 9



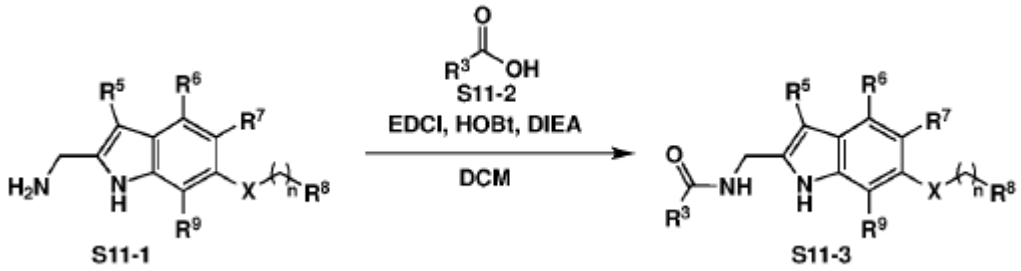
[0511] Los compuestos de fórmula **S9-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 9**. Calentar el indol **S9-1** con un éster de sulfonato de alquilo como **S9-2** en presencia de yoduro de potasio y carbonato de cesio en un disolvente aprótico como acetonitrilo produce compuestos de fórmula **S9-3**. Las condiciones alternativas para acoplar **S9-1** con **S9-2** implican el uso de carbonato de cesio en acetona caliente. Las condiciones de reacción alternativas adicionales implican el uso de hidruro de sodio como base en THF.

Esquema 10



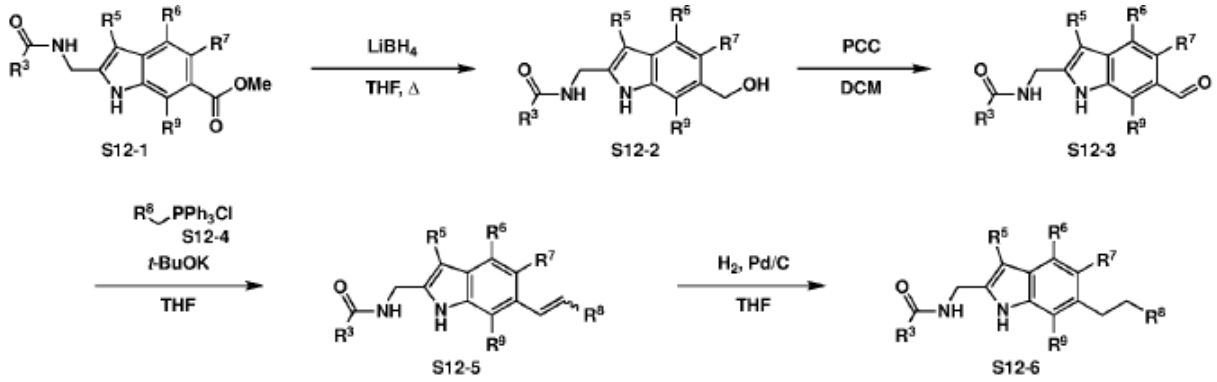
[0512] Los compuestos de fórmula **S10-6** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 10**. La amina **S10-1** se convierte en urea **S10-3** tras la reacción con cloruro de carbamoilo **S10-2** utilizando trietilamina como base. La escisión del éter metílico usando un ácido de Lewis comoBBr_3 en un disolvente aprótico como DCM da **S10-4**. La alquilación de **S10-4** con un haluro de alquilo como **S10-5** en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio en DMF a temperatura elevada da compuestos de fórmula **S10-6**.

Esquema 11



[0513] Los compuestos de fórmula **S11-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 11**. El acoplamiento de la amina **S11-1** con un ácido carboxílico tal como **S11-2** en presencia de EDCI, HOBt y una base de amina terciaria tal como DIEA en un disolvente aprótico tal como DCM da compuestos de fórmula **S11-3**.

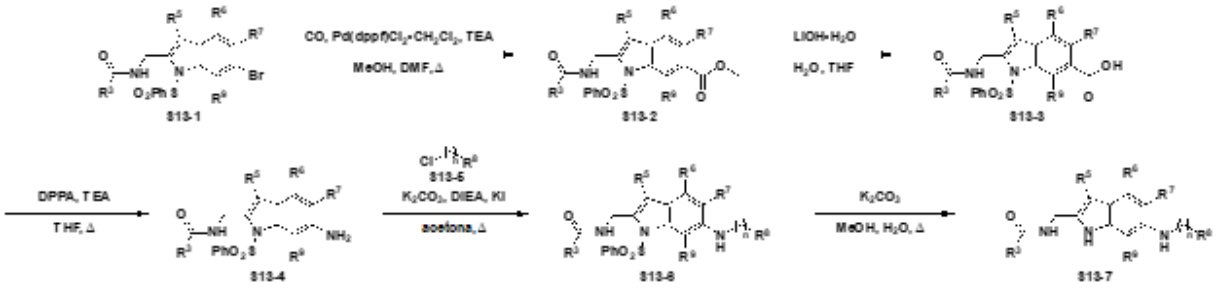
Esquema 12



[0514] Los compuestos de fórmula **S12-6** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 12**. La reducción del éster **S12-1** con borohidruro de litio en THF da el alcohol **S12-2**. El tratamiento de **S12-2** con un agente oxidante como PCC en DCM produce el aldehído **S12-3**. La reacción de **S12-3** con un iluro derivado de una sal de fosfonio como **S12-4** y una base de terc-butóxido de potasio

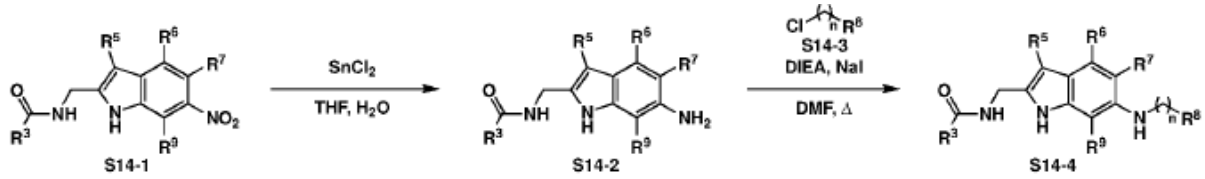
da la olefina **S12-5**. La hidrogenación de **S12-5** en presencia de paladio sobre carbono produce compuestos de fórmula **S12-6**.

Esquema 13



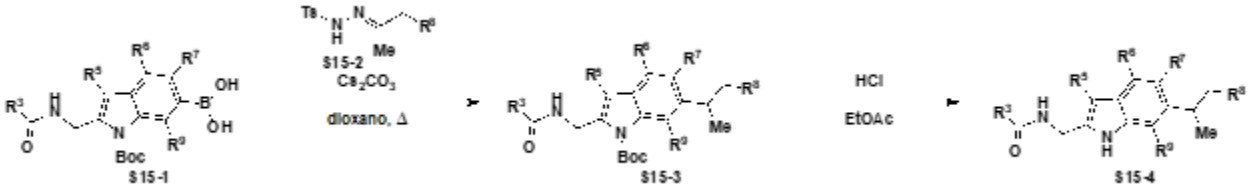
[0515] Los compuestos de fórmula **S13-7** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 13**. Calentar el indol **S13-1** con un catalizador como $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, una base de amina terciaria como TEA, en DMF y MeOH bajo una atmósfera de CO da el éster metílico **S13-2**. La hidrólisis del éster produce el ácido **S13-3**, que sufre un reordenamiento de Curtius al calentarlo con difenilfosforil azida y TEA para producir la amina **S13-4**. La alquilación de **S13-4** con un haluro de alquilo como **S13-5** se puede lograr calentando en presencia de carbonato de potasio, DIEA y yoduro de potasio en acetona para dar **S13-6**. La escisión del grupo protector indol se produce al calentar **S13-6** con carbonato de potasio en un disolvente mixto de metanol y agua para dar compuestos de fórmula **S13-7**.

Esquema 14



[0516] Los compuestos de fórmula **S14-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 14**. La reducción del grupo nitro bajo la acción del cloruro de estaño (II) en THF y agua da **S14-2**. La alquilación de la amina **S14-2** con el haluro de alquilo **S14-3** ocurre al calentar con DIEA y yoduro de sodio en un disolvente aprótico como DMF para dar compuestos de fórmula **S14-4**.

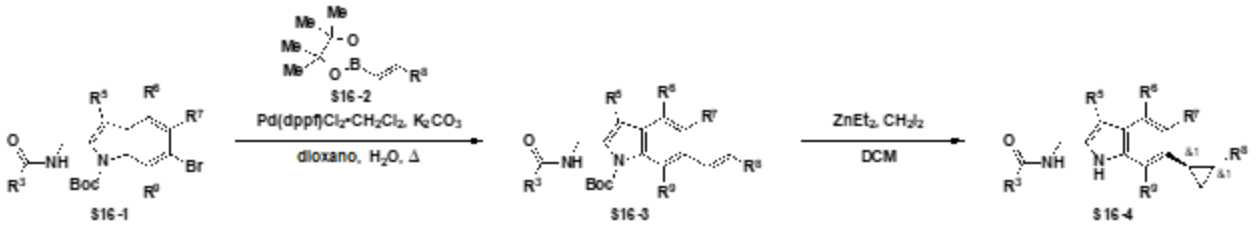
Esquema 15



[0517] Los compuestos de fórmula **S15-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 15**.

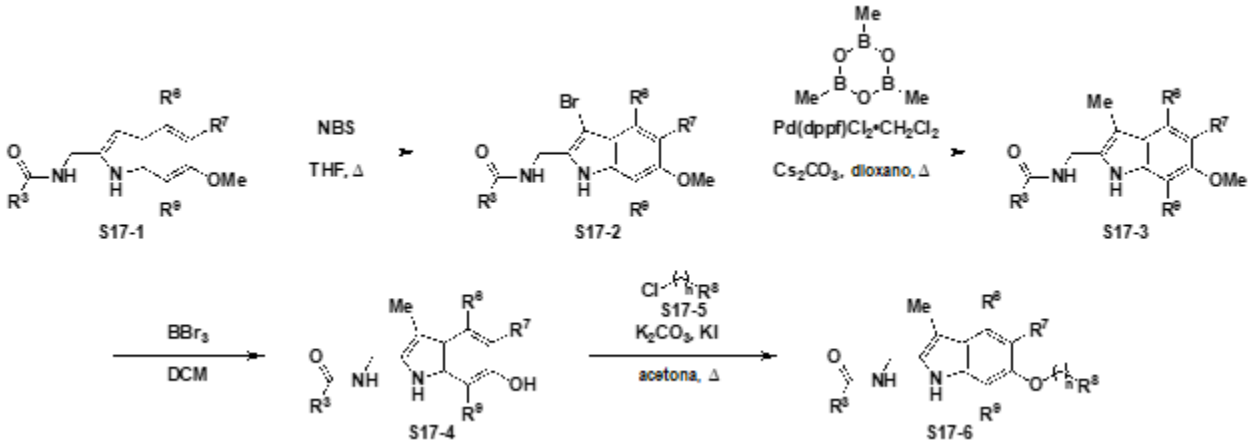
Calentar una mezcla de ácido borónico **S15-1**, una tosil hidrazona como **S15-2**y una base como carbonato de cesio en dioxano da **S15-3**. La escisión del grupo Boc se produce durante el tratamiento con un ácido prótico como HCl en un disolvente aprótico como EtOAc para dar compuestos de fórmula **S15-4**.

Esquema 16



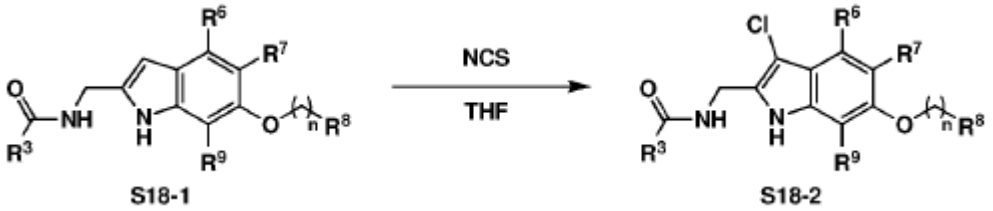
[0518] Los compuestos de fórmula **S16-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 16**. El acoplamiento de Suzuki de **S16-1** con un éster de boronato tal como **S16-2** con un catalizador tal como $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ y una base tal como carbonato de potasio en dioxano acuoso da la olefina **S16-3**. La ciclopropanación ocurre tras el tratamiento con dietil zinc y diyodometano en DCM para dar compuestos de fórmula **S16-4**.

Esquema 17



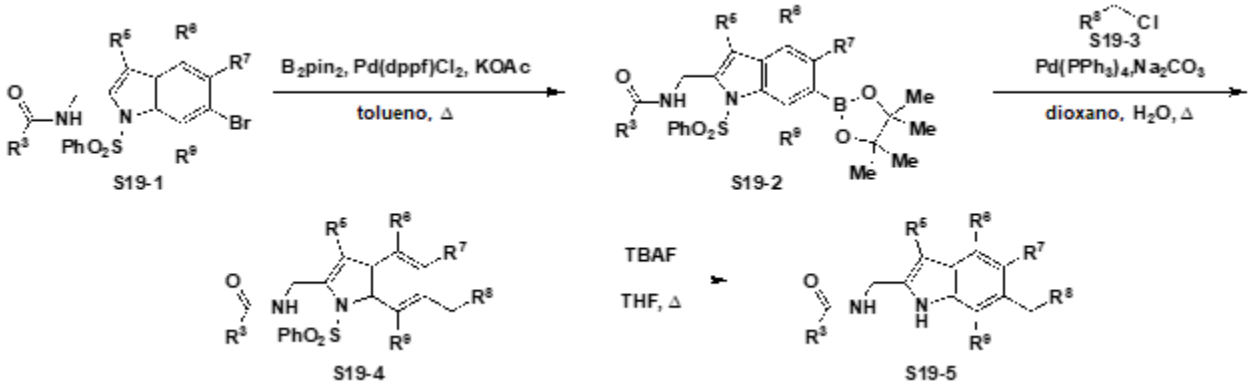
[0519] Los compuestos de fórmula **S17-6** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 17**. El tratamiento del indol **S17-1** con NBS en THF caliente produce **S17-2**. El acoplamiento de Suzuki con trimetilboroxina con un catalizador como $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ y una base como carbonato de cesio en dioxano da **S17-3**. La escisión del éter metílico tras el tratamiento con BBr_3 produce **S17-4**. La alquilación ocurre al calentar **S17-4** en una mezcla de haluro de alquilo **S17-5**, carbonato de potasio y yoduro de potasio en acetona para dar compuestos de fórmula **S17-6**.

Esquema 18



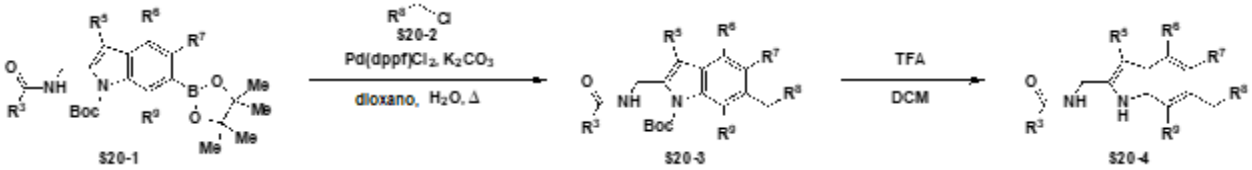
[0520] Los compuestos de fórmula **S18-2** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 18**. El tratamiento del indol **S18-1** con N-clorosuccinimida en THF produce compuestos de fórmula **S18-2**.

Esquema 19



[0521] Los compuestos de fórmula **S19-5** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 19**. Calentar una mezcla de indol **S19-1**, bis(pinacolato)diboro, un catalizador de paladio como $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, y carbonato de potasio en dioxano acuoso da como resultado el éster de boronato **S19-2**. El acoplamiento de Suzuki de **S19-2** y un haluro de alquilo como **S19-3**, utilizando un catalizador de paladio como paladio-tetrakis(trifenilfosfina) y una base como carbonato de sodio en dioxano acuoso da **S19-4**. La escisión del grupo protector bencenosulfonamida ocurre al calentar con TBAF en THF para dar compuestos de fórmula **S19-5**.

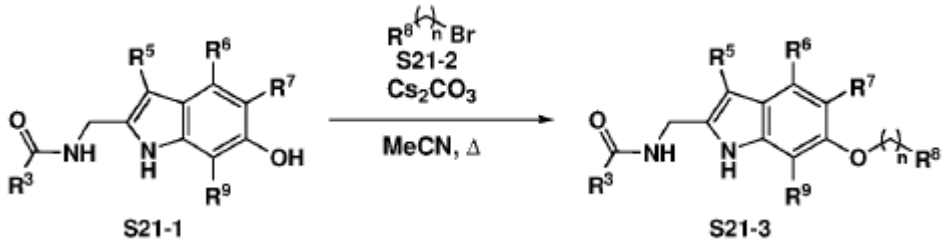
Esquema 20



[0522] Los compuestos de fórmula **S20-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 20**. El indol **S20-1** protegido con Boc puede experimentar acoplamiento de Suzuki con cloruro de alquilo **S20-2** según las condiciones descritas en el Esquema 19, usando una base tal como carbonato de

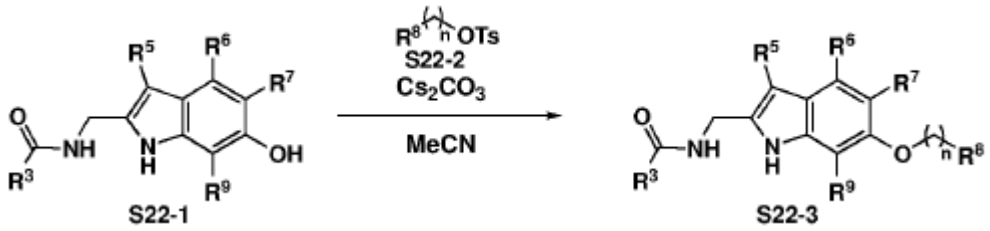
potasio para dar **S20-3**. La escisión del grupo Boc se produce durante el tratamiento con TFA en un disolvente aprótico como DCM para dar compuestos de fórmula **S20-4**.

Esquema 21



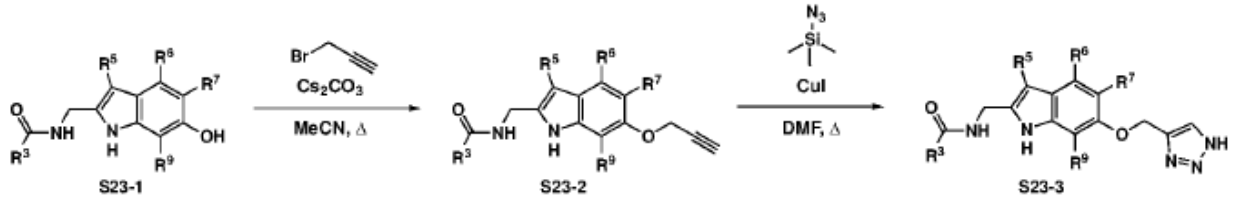
[0523] Los compuestos de fórmula **S21-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 21**. La alquilación del indol **S21-1** con un haluro de alquilo como **S21-2** ocurre al calentar con carbonato de cesio en acetonitrilo para dar compuestos de fórmula **S21-3**.

Esquema 22



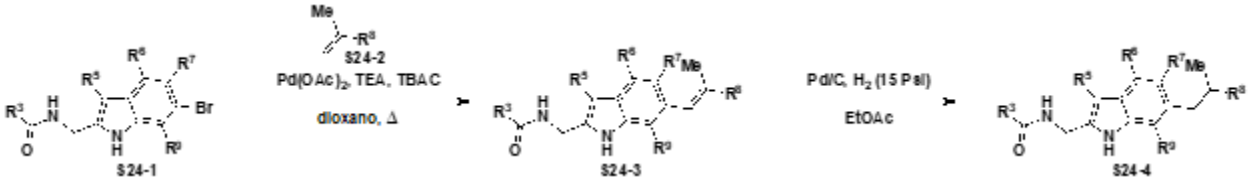
[0524] Los compuestos de fórmula **S22-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 22**. La reacción del indol **S22-1** con un éster sulfonato como **S22-2** en presencia de carbonato de cesio produce compuestos de fórmula **S22-3**.

Esquema 23



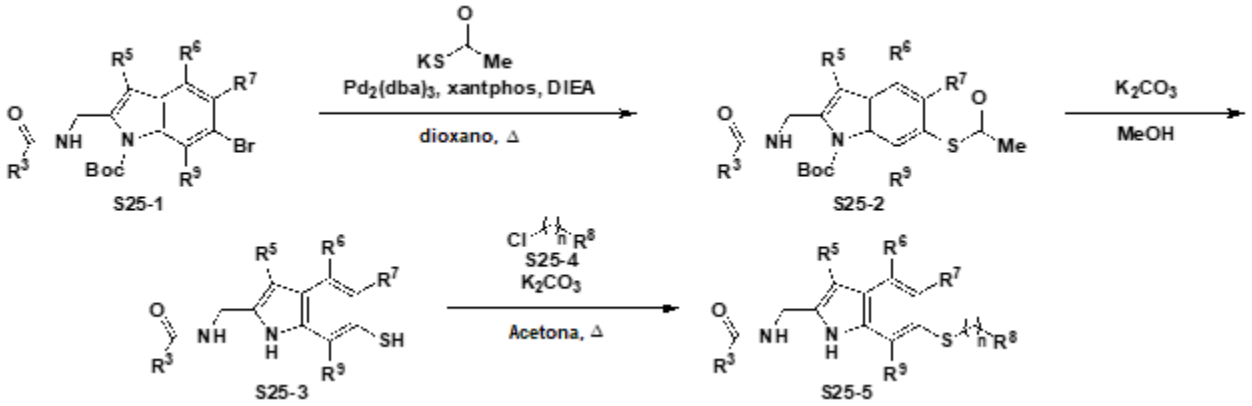
[0525] Los compuestos de fórmula **S23-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 23**. Calentar el indol **S23-1** con un haluro de propargilo, como el bromuro de propargilo, en presencia de carbonato de cesio da como resultado el alquino **S23-2**. Una reacción mediada por yoduro de cobre con azidotrimetilsilano produce compuestos de fórmula **S23-3**.

Esquema 24



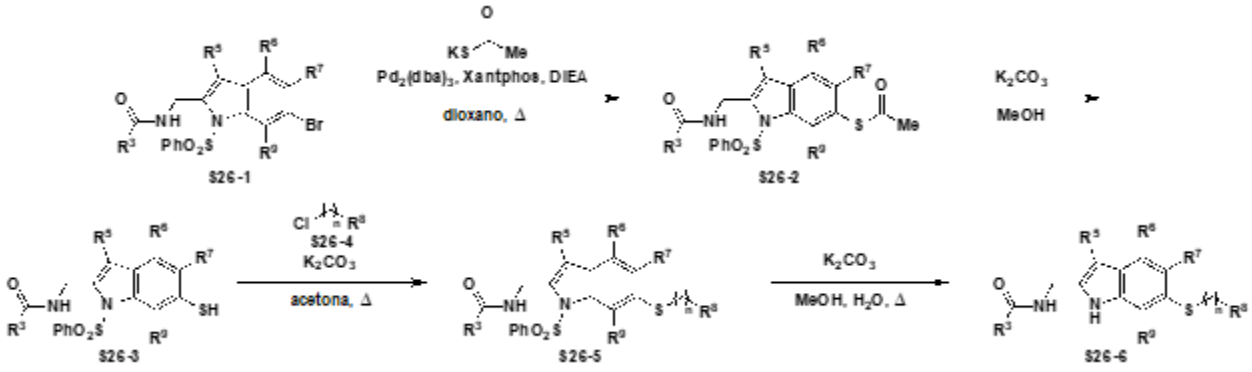
[0526] Los compuestos de fórmula **S24-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 24**. Calentar una mezcla de **S24-1** y olefina **S24-2** con acetato de paladio, trietilamina y cloruro de tetrabutilamonio da como resultado la olefina **S24-3**. La hidrogenación de alquenos con un catalizador como Pd/C en disolvente EtOAc produce compuestos de fórmula **S24-4**.

Esquema 25



[0527] Los compuestos de fórmula **S25-5** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 25**. El acoplamiento de tioacetato de potasio con indol **S25-1** utilizando un catalizador derivado de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y Xantphos, con DIEA como base, da el tiol éster **S25-2**. La escisión del tioéster tras la reacción de **S25-2** con metanol y carbonato de potasio da **S25-3**. La alquilación con haluro de alquilo **S25-4** en las condiciones previamente descritas da compuestos de fórmula **S25-5**.

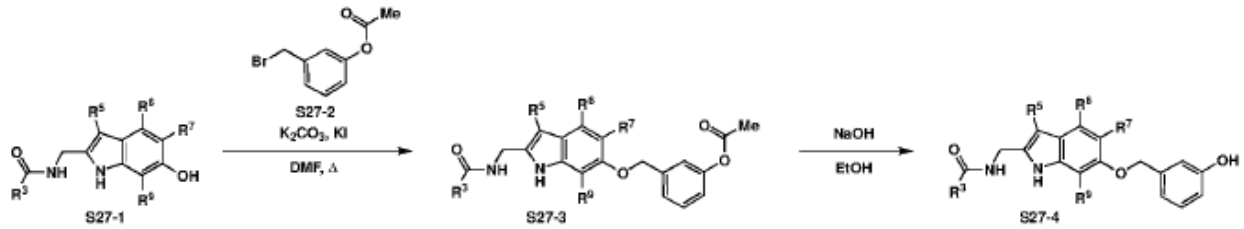
Esquema 26



[0528] Los compuestos de fórmula **S26-6** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 26**. El

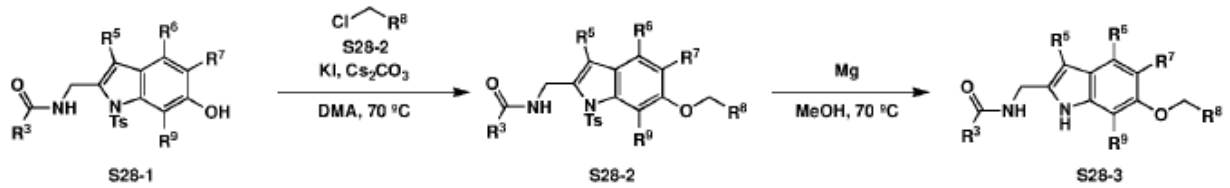
acoplamiento de tioacetato de potasio con indol **S26-1** utilizando un catalizador derivado de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y Xantphos, con DIEA como base, da el tiol éster **S26-2**. La escisión del tioéster tras la reacción de **S26-2** con metanol y carbonato de potasio da **S26-3**. La alquilación con haluro de alquilo **S26-4** en las condiciones previamente descritas da **S26-5**. La escisión del grupo protector bencenosulfonamida ocurre al calentar con carbonato de potasio en metanol y agua para dar compuestos de la fórmula **S26-6**.

Esquema 27



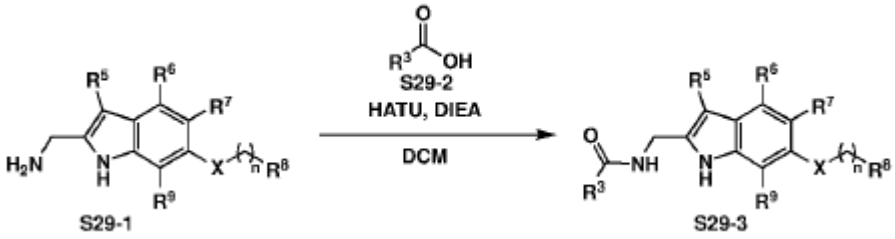
[0529] Los compuestos de fórmula **S27-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 27**. La alquilación del indol **S27-1** con un bromuro bencílico como **S27-2** en las condiciones descritas previamente da **S27-3**. La hidrólisis del éster con NaOH en etanol produce compuestos de fórmula **S27-4**.

Esquema 28



[0530] Los compuestos de fórmula **S28-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 28**. Calentar una solución de indol **S28-1** y un cloruro bencílico como **S28-2** en DMA en presencia de yoduro de potasio y carbonato de cesio produce **S28-2**. La eliminación del grupo N-tosilo ocurre al calentar con magnesio en metanol para dar compuestos de fórmula **S28-3**.

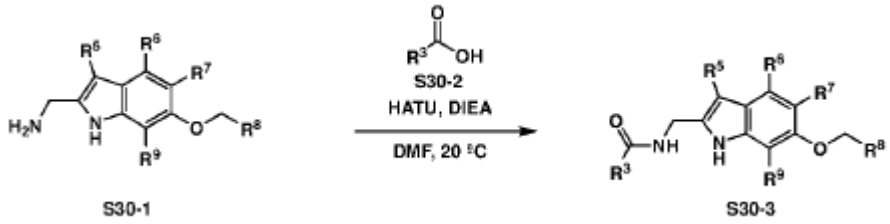
Esquema 29



[0531] Los compuestos de fórmula **S29-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 29**. El

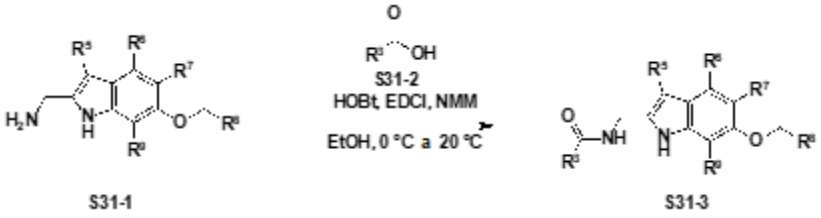
acoplamiento de la amina **S29-1** con un ácido carboxílico tal como **S29-2** en presencia de EDCI, HOBt y una base de amina terciaria tal como DIEA en un disolvente aprótico tal como DCM da compuestos de fórmula **S29-3**.

Esquema 30



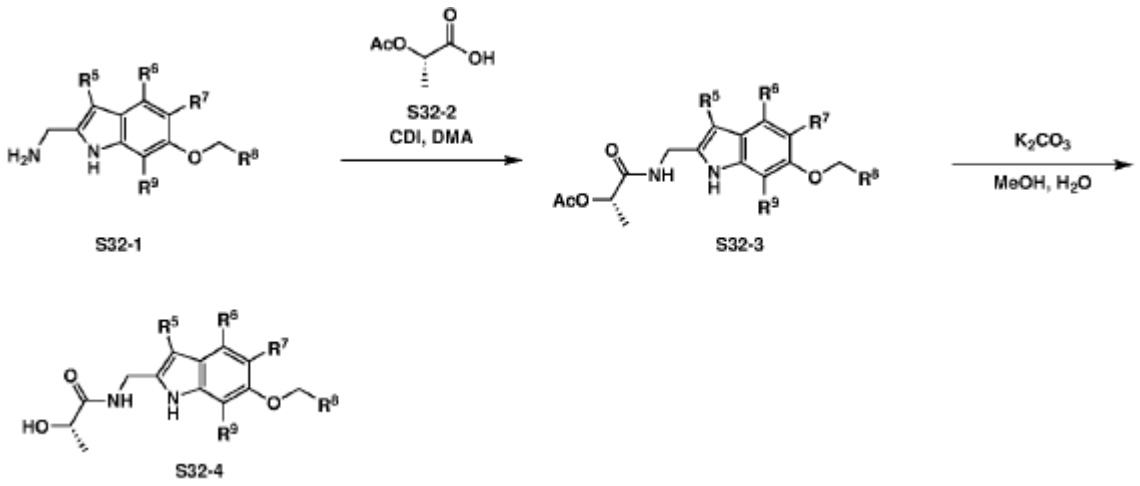
[0532] Los compuestos de fórmula **S30-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 30**. El acoplamiento de la amina **S30-1** con un ácido carboxílico tal como **S30-2** en presencia de HATU y una base de amina terciaria tal como DIEA en un disolvente aprótico tal como DMF da compuestos de fórmula **S30-3**, que pueden requerir desprotección adicional o manipulación del grupo funcional usando condiciones estándar para llegar a los compuestos finales.

Esquema 31



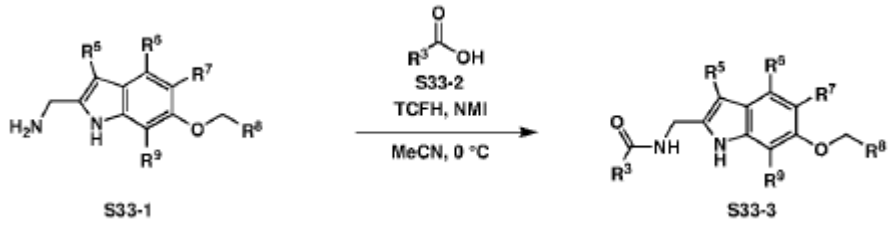
[0533] Los compuestos de fórmula **S31-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 31**. El acoplamiento de la amina **S31-1** con un ácido carboxílico tal como **S31-2** en presencia de HOBt, EDCI y una base de amina terciaria tal como NMM en un disolvente tal como EtOH da compuestos de fórmula **S31-3**, que pueden requerir desprotección adicional o manipulación del grupo funcional usando condiciones estándar para llegar a los compuestos finales.

Esquema 32



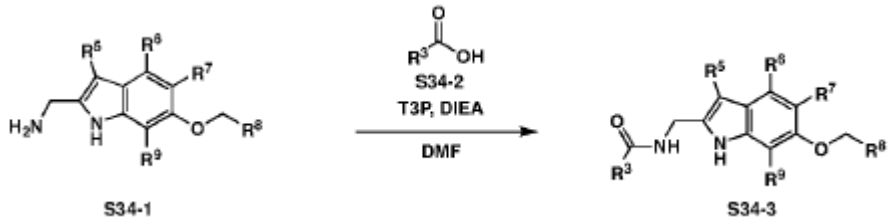
[0534] Los compuestos de fórmula **S32-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 32**. El acoplamiento de la amina **S32-1** con un ácido carboxílico tal como **S32-2** en presencia de CDI en un disolvente tal como DMA da compuestos de fórmula **S32-3**. La escisión del éster de **S32-3** ocurre durante el tratamiento con carbonato de potasio en un disolvente como metanol y agua para dar compuestos de fórmula **S32-4**.

Esquema 33



[0535] Los compuestos de fórmula **S33-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 33**. El acoplamiento de la amina **S33-1** con un ácido carboxílico tal como **S33-2** en presencia de TCFH y una base de amina tal como NMI en un disolvente tal como MeCN da compuestos de fórmula **S33-3**.

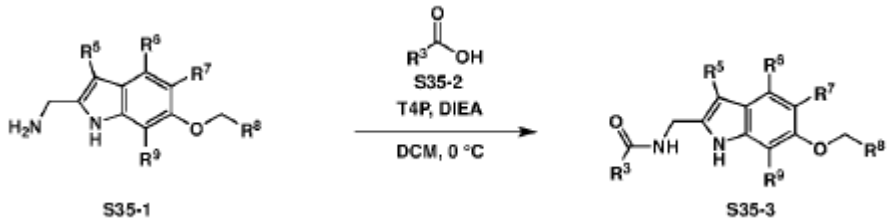
Esquema 34



[0536] Los compuestos de fórmula **S34-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 34**. El acoplamiento de la amina **S34-1** con un ácido carboxílico tal como **S34-2** en presencia de T3P y

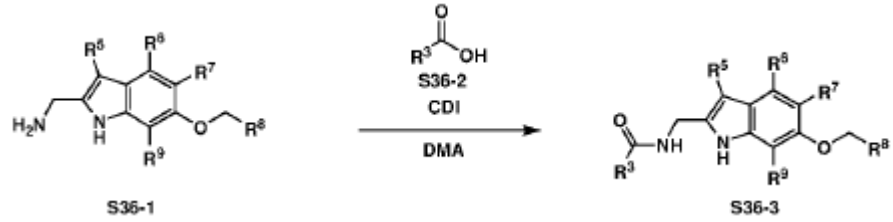
una base de amina tal como DIEA en un disolvente tal como DMF da compuestos de fórmula **S34-3**, que pueden requerir desprotección adicional o manipulación del grupo funcional usando condiciones estándar para llegar a los compuestos finales.

Esquema 35



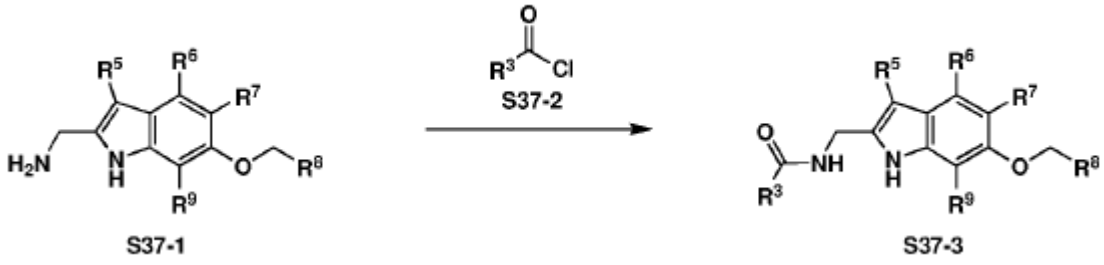
[0537] Los compuestos de fórmula **S35-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 35**. El acoplamiento de la amina **S35-1** con un ácido carboxílico tal como **S35-2** en presencia de T4P y una base de amina tal como DIEA en un disolvente tal como DCM da compuestos de fórmula **S35-3**, que pueden requerir desprotección adicional o manipulación del grupo funcional usando condiciones estándar para llegar a los compuestos finales.

Esquema 36



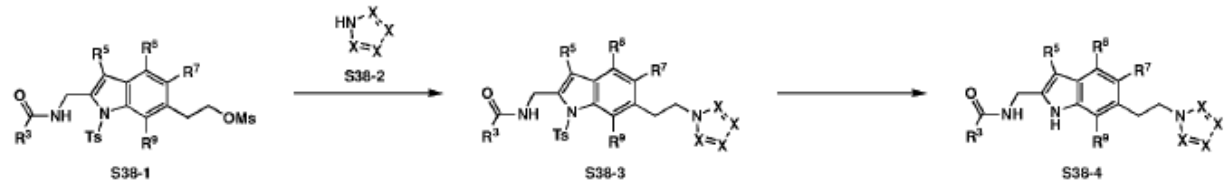
[0538] Los compuestos de fórmula **S36-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 36**. El acoplamiento de la amina **S36-1** con un ácido carboxílico tal como **S36-2** en presencia de CDI en un disolvente tal como DMA da compuestos de fórmula **S36-3**.

Esquema 37



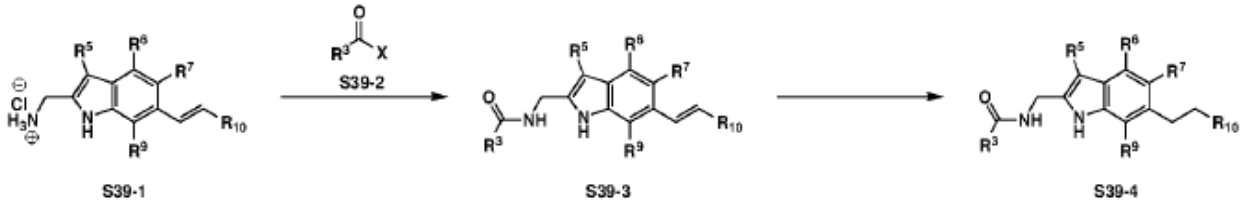
[0539] Los compuestos de fórmula **S37-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 37**. El acoplamiento de la amina **S37-1** con un cloruro de ácido como **S37-2** en presencia de una base como DIEA en un disolvente como DCM da compuestos de fórmula **S37-3**.

Esquema 38



[0540] Los compuestos de fórmula **S38-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 38**. El tratamiento de una amida tal como **S38-1** con un heterociclo aza tal como **S38-2** en presencia de una base tal como K_2CO_3 en un disolvente tal como DMF da compuestos de fórmula **S38-3**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S38-4**.

Esquema 39



[0541] Los compuestos de fórmula **S39-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 39**. El tratamiento de una amina tal como **S39-1**, que puede ser la base libre o una forma de sal, con un reactivo tal como **S39-2** en presencia de un reactivo tal como HATU y/o una base tal como DIEA en un disolvente tal como DCM o THF da compuestos de fórmula **S39-3**. La hidrogenación de la olefina en presencia de un catalizador como Pd/C en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S39-4**.

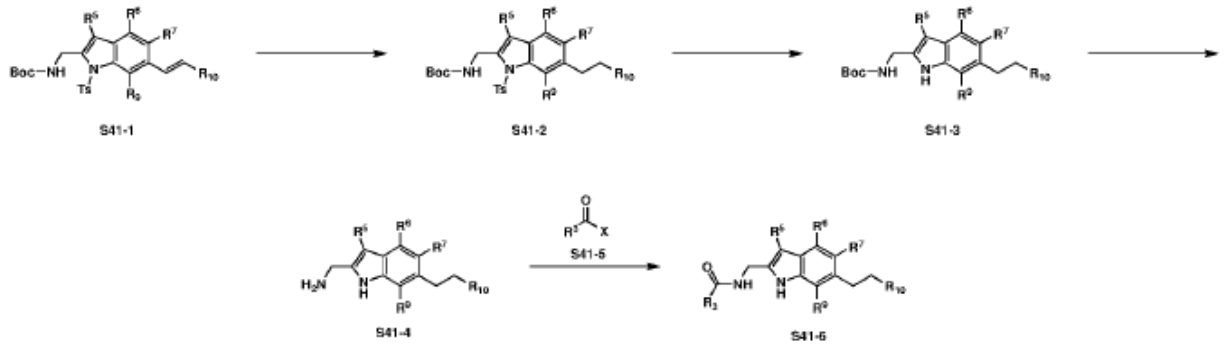
Esquema 40



[0542] Los compuestos de fórmula **S40-5** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 40**. El tratamiento de una sal de clorhidrato de amina tal como **S40-1** con un reactivo tal como **S40-2** en presencia de un reactivo tal como HATU y una base tal como DIEA en un disolvente tal como DMF da compuestos de fórmula **S40-3**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S40-4**. La

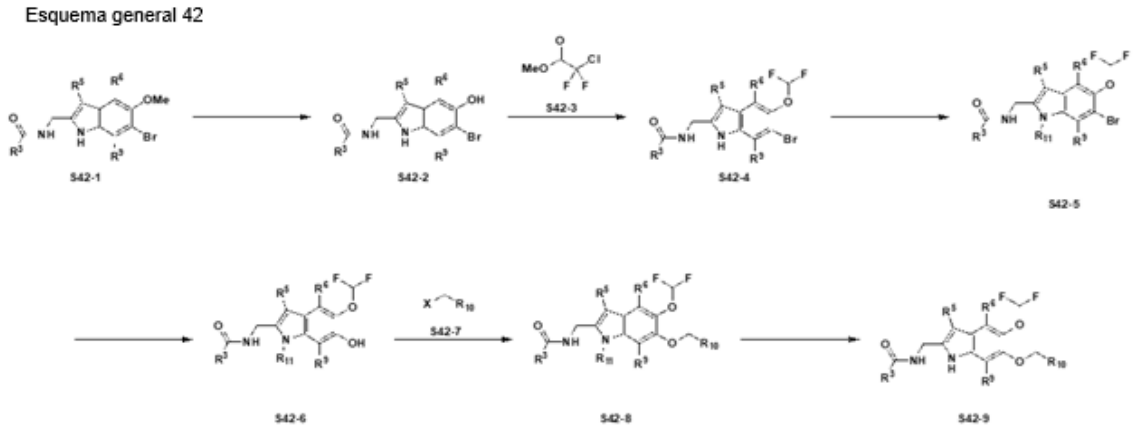
hidrogenación de la olefina en presencia de un catalizador como Pd/C en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S40-5**.

Esquema 41



[0543] Los compuestos de fórmula **S41-6** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 41**. La hidrogenación de una olefina tal como **S41-1** en presencia de un catalizador tal como Pd/C en un disolvente tal como THF da compuestos de fórmula **S41-2**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S41-3**. La desprotección de la amina con un reactivo como HCl en un disolvente como EtOAc da compuestos de la fórmula **S41-4**. La reacción de la amina con reactivos como **S41-5** da compuestos de la fórmula **S41-6**.

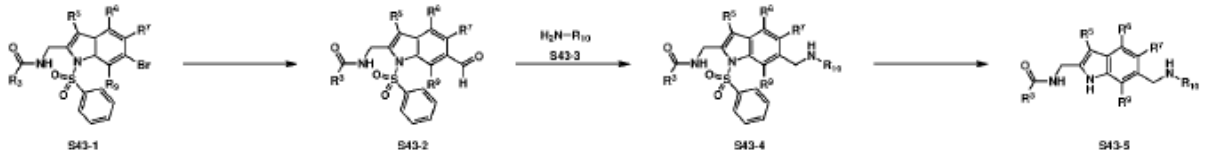
Esquema 42



[0544] Los compuestos de fórmula **S42-9** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 42**. La desmetilación de compuestos como **S42-1** utilizando reactivos como BBr_3 en un disolvente como DCM da compuestos de la fórmula **S42-2**. La instalación del grupo difluorometilo utilizando un reactivo como **S42-3** produce compuestos de la fórmula **S42-4**. La protección del nitrógeno

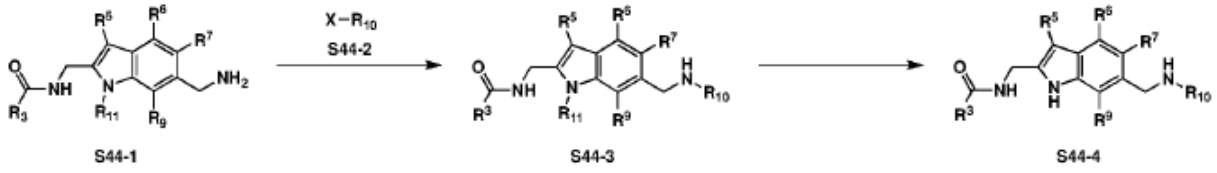
indólico utilizando un reactivo como cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de tosilo en un disolvente como DMA produce compuestos de la fórmula **S42-5**. La instalación del grupo hidroxilo utilizando un reactivo como KOH en presencia de un catalizador como$Pd_2(dba)_3$, un ligando como *t*-BuXPhos, una base comoCs_2CO_3 y un sistema de disolvente mixto como dioxano/agua da compuestos de la fórmula **S42-6**. La alquilación del grupo hidroxilo con un reactivo tal como **S42-7** en condiciones de Mitsunobu utilizando reactivos tales como PBu_3 y TMAD en un disolvente tal como THF o, alternativamente, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 y/o DIEA y un reactivo tal como KI en un disolvente tal como DMF da compuestos de la fórmula **S42-8**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S42-9**.

Esquema 43



[0545] Los compuestos de fórmula **S43-5** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 43**. El tratamiento de compuestos como **S43-1** con reactivos como *i*-PrMgCl·LiCl y DMF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S43-2**. La aminación reductora utilizando un reactivo como **S43-3** en presencia de reactivos como Et_3SiH y TFA en un sistema de disolventes como DCM y MeCN da compuestos de la fórmula **S43-4**. La desprotección del nitrógeno indólico utilizando un reactivo como KOH en un sistema de disolvente como DMA y acetonitrilo produce compuestos de la fórmula **S43-5**.

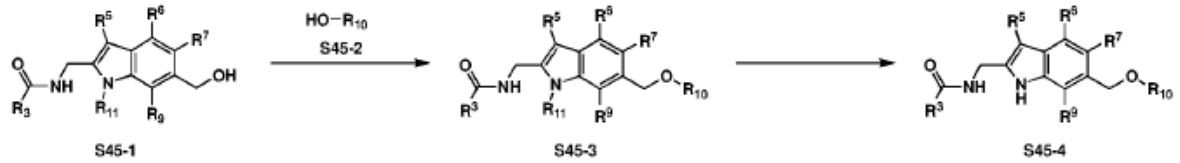
Esquema 44



[0546] Los compuestos de fórmula **S44-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 44**. La reacción de indoles protegidos tales como **S44-1** con reactivos tales como **S44-2**, que puede ser un heterociclo que lleva un grupo saliente tal como bromo o nonaflato, bajo condiciones de acoplamiento cruzado utilizando un catalizador tal como $Pd_2(dba)_3$, un ligando tal como BINAP,

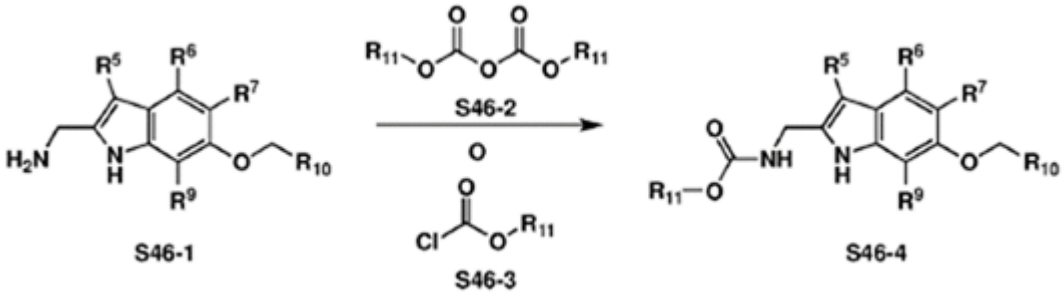
y una base tal como *t*-BuONa en un disolvente tal como tolueno o SnAr condiciones utilizando un disolvente tal como DMA da compuestos de la fórmula **S44-3**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S44-4**.

Esquema 45



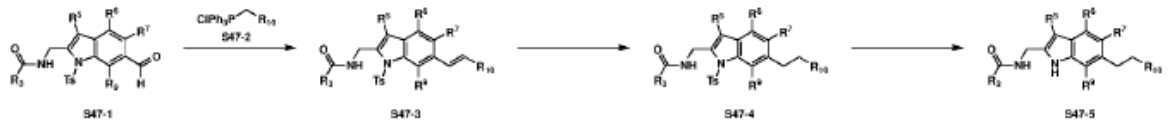
[0547] Los compuestos de fórmula **S45-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 45**. La reacción de indoles protegidos como **S45-1** con reactivos como **S44-2** en condiciones de Mitsunobu utilizando reactivos como PBu_3 y TMAD en un disolvente como THF da compuestos de la fórmula **S45-3**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S45-4**.

Esquema 46



[0548] Los compuestos de fórmula **S46-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 46**. La reacción de compuestos como **S46-1** con reactivos como **S46-2** o **S46-3** en presencia de bases como DIEA, TEA y/o $NaHCO_3$ en un sistema solvente como DCM o THF/H_2O da compuestos de la fórmula **S46-4**.

Esquema 47



[0549] Los compuestos de fórmula **S47-5** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 47**. La reacción de compuestos como **S47-1** con reactivos como **S47-2** en presencia de reactivos como sodio en un disolvente como THF da compuestos de la fórmula **S47-3**. La hidrogenación de la

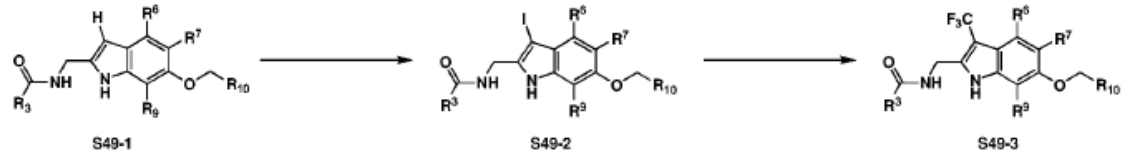
olefina en presencia de un catalizador como Pd/C en un disolvente como THF da compuestos de la fórmula **S47-4**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S47-5**.

Esquema 48



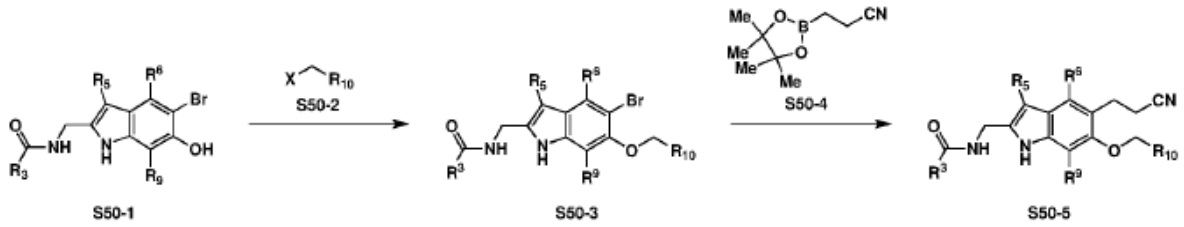
[0550] Los compuestos de fórmula **S48-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 48**. La reacción de compuestos como **S48-1** con reactivos como **S48-2** en presencia de una base como DIEA en un disolvente como DCM da compuestos de la fórmula **S48-3**.

Esquema 49



[0551] Los compuestos de fórmula **S49-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 49**. La reacción de compuestos como **S49-1** con reactivos como NIS en un disolvente como DCM da compuestos de la fórmula **S49-2**. El tratamiento con reactivos como $[Ph_2SCF_3]^+[OTf]^-$ y cobre en un disolvente como DMF produce compuestos de la fórmula **S49-3**.

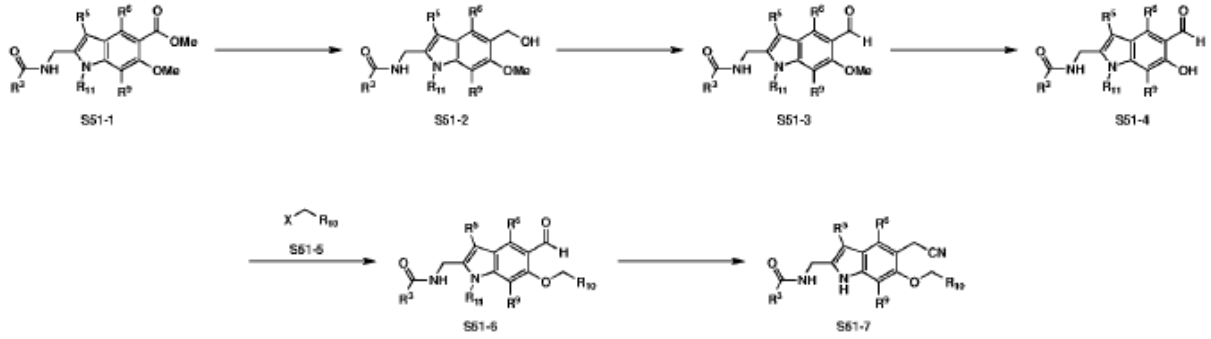
Esquema 50



[0552] Los compuestos de fórmula **S50-5** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 50**. La reacción de compuestos como **S50-1** con reactivos como **S50-2**en presencia de una base comoK_2CO_3 y un reactivo como KI en un disolvente como DMF da compuestos de la fórmula **S50-3**. El acoplamiento cruzado con reactivos como **S50-4**bajo la acción de un catalizador como CataCXiumPdG2 y una base comoCs_2CO_3 en un sistema de disolvente como 1,4-dioxano/agua da

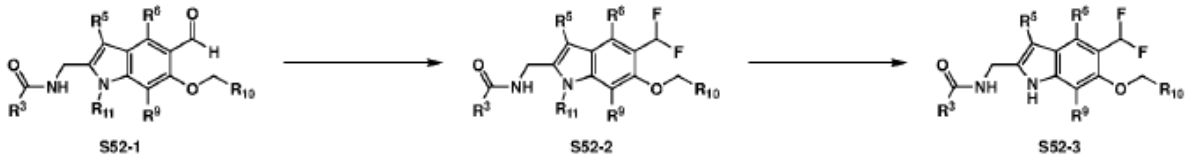
compuestos de la fórmula **S50-5**.

Esquema 51



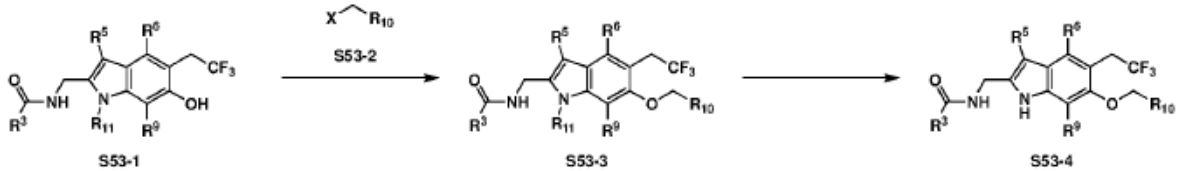
[0553] Los compuestos de fórmula **S51-7** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 51**. La reacción de compuestos como **S51-1** con reactivos como $LiBH_4$ en un disolvente como THF da compuestos de la fórmula **S51-2**. La oxidación del alcohol con reactivos como PCC en disolventes como DCM da compuestos de la fórmula **S51-3**. La desmetilación utilizando reactivos como BBr_3 en un disolvente como DCM da compuestos de la fórmula **S51-4**. La alquilación del alcohol utilizando reactivos como **S51-5** en presencia de una base como K_2CO_3 y/o DIEA y un reactivo como KI en un disolvente como DMF da compuestos de la fórmula **S51-6**. El tratamiento con un reactivo como TosMIC en presencia de una base como *t*-BuOK en un disolvente como THF seguido de calentamiento con un reactivo como MeOH da compuestos de la fórmula **S51-7**.

Esquema 52



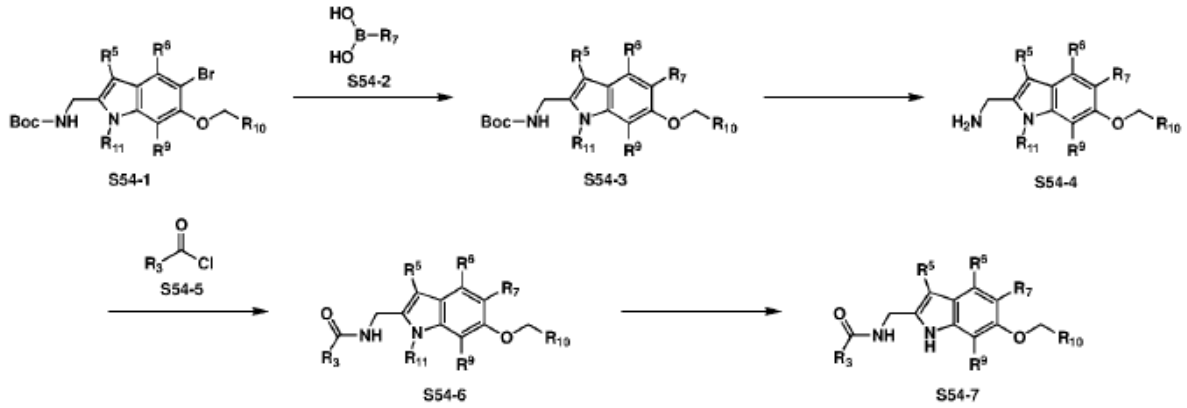
[0554] Los compuestos de fórmula **S52-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 52**. La reacción de compuestos como **S52-1** con reactivos como BAST en un disolvente como DCM da compuestos de la fórmula **S52-2**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S52-3**.

Esquema 53



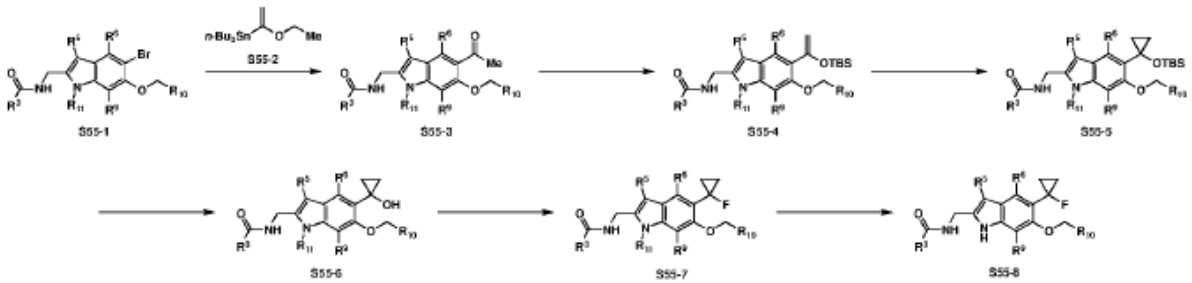
[0555] Los compuestos de fórmula **S53-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 53**. La alquilación de compuestos como **S53-1** con reactivos como **S53-2**en presencia de una base como Cs_2CO_3 y un reactivo como KI en un disolvente como acetonitrilo da compuestos de la fórmula **S53-3**. La desprotección del nitrógeno indólico utilizando un reactivo como KOH en un sistema de disolvente como EtOH/agua produce compuestos de la fórmula **S53-4**.

Esquema 54



[0556] Los compuestos de fórmula **S54-7** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 54**. La reacción de Suzuki de compuestos como **S54-1** con reactivos como **S54-2** en presencia de un catalizador como cataCXium A Pd G2 y una base como Cs_2CO_3 en un sistema de disolvente como 2-metilbutan-2-ol y agua da compuestos de la fórmula **S54-3**. La desprotección del nitrógeno de amina con un reactivo como HCl en un disolvente como EtOAc da compuestos de la fórmula **S54-4**. La acilación de la amina con un reactivo como **S54-5** en presencia de una base como DIEA en un disolvente como THF da compuestos de la fórmula **S54-6**. La desprotección del nitrógeno indólico utilizando un reactivo como Mg en un sistema de disolvente como MeOH produce compuestos de la fórmula **S54-7**.

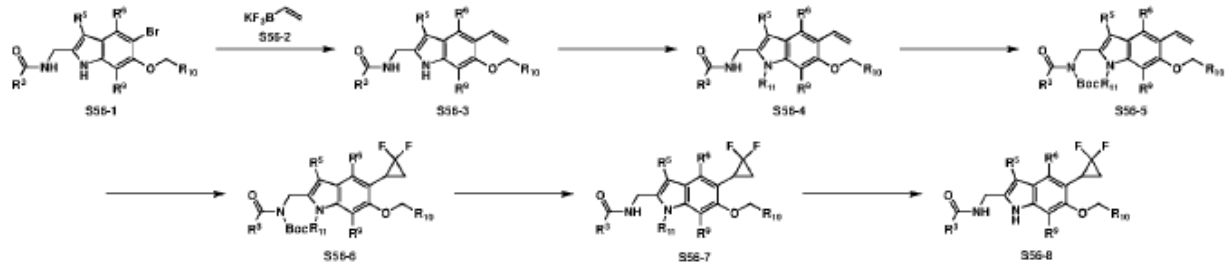
Esquema 55



[0557] Los compuestos de fórmula **S55-8** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 55**. La reacción de Stille de compuestos como **S55-1** con reactivos como **S55-2**en presencia de un

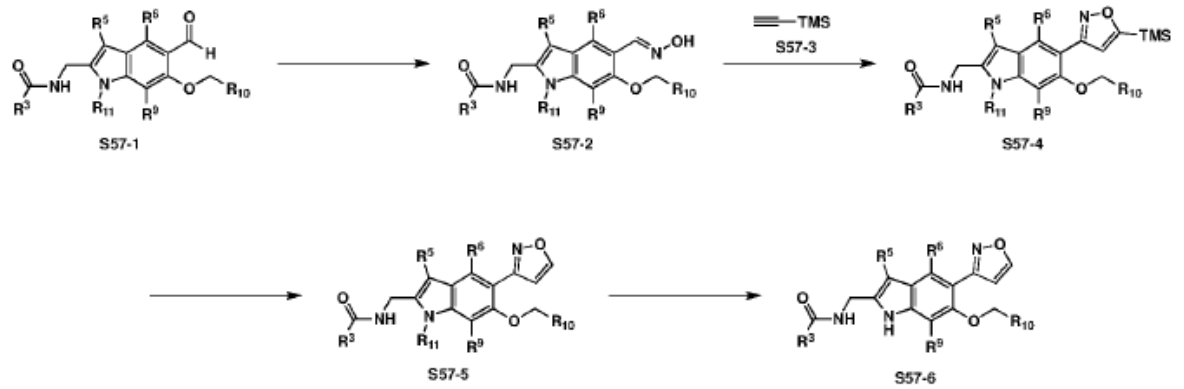
catalizador como $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ en un disolvente como dioxano da compuestos de la fórmula **S55-3**. La formación del éter enólico de sililo utilizando un reactivo como TBSOTf y una base como TEA en un disolvente como DCM da compuestos de la fórmula **S55-4**. La ciclopropanación de la olefina con reactivos como $ZnEt_2$ y CH_2I_2 en un disolvente como DCM produce compuestos de la fórmula **S55-5**. La desprotección del éter sililo utilizando un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S54-6**. La fluoración utilizando un reactivo como DAST en un disolvente como DCM produce compuestos de la fórmula **S55-7**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S55-8**.

Esquema 56



[0558] Los compuestos de fórmula **S56-8** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 56**. La reacción de Suzuki de compuestos como **S56-1** con reactivos como **S56-2** en presencia de un catalizador como $Pd(dppf)_2Cl$ y una base como TEA en un disolvente como isopropanol da compuestos de la fórmula **S56-3**. La protección del nitrógeno indólico utilizando un reactivo como cloruro de bencenosulfonilo y una base como NaH en un disolvente como DMA produce compuestos de la fórmula **S56-4**. La protección del nitrógeno de la amida con un reactivo como Boc_2O y una base como NaH en un disolvente como DMA da compuestos de la fórmula **S56-5**. La ciclopropanación de la olefina utilizando reactivos como $TMSBrF_2$ y TBAB en un disolvente como tolueno produce compuestos de la fórmula **S56-6**. La desprotección del nitrógeno de amina con un reactivo como HCl en un disolvente como acetato de etilo da compuestos de la fórmula **S56-7**. La desprotección del nitrógeno indólico utilizando reactivos como KOH en un sistema de disolvente como MeOH y agua produce compuestos de la fórmula **S55-8**.

Esquema 57



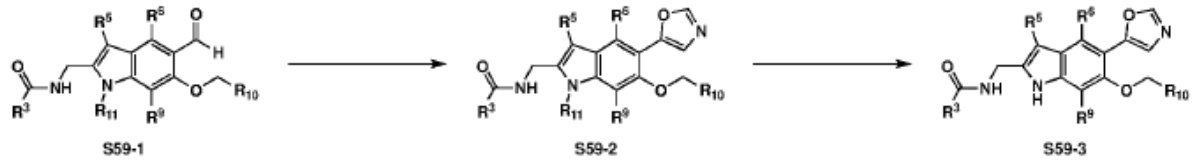
[0559] Los compuestos de fórmula **S57-6** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 57**. La formación de oxima utilizando un compuesto como **S57-1** con reactivos como clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en un sistema de disolvente como etanol y agua da compuestos de la fórmula **S57-2**. La formación de heterociclos utilizando reactivos como **S57-3**, NCS y HCl y una base como TEA en un disolvente como DMF da compuestos de la fórmula **S57-4**. La desprotección del heterociclo con un reactivo como K_2CO_3 en un disolvente como MeOH da compuestos de la fórmula **S57-5**. La desprotección del nitrógeno indólico utilizando reactivos como K_2CO_3 en un sistema de disolvente como MeOH y agua produce compuestos de la fórmula **S57-6**.

Esquema 58



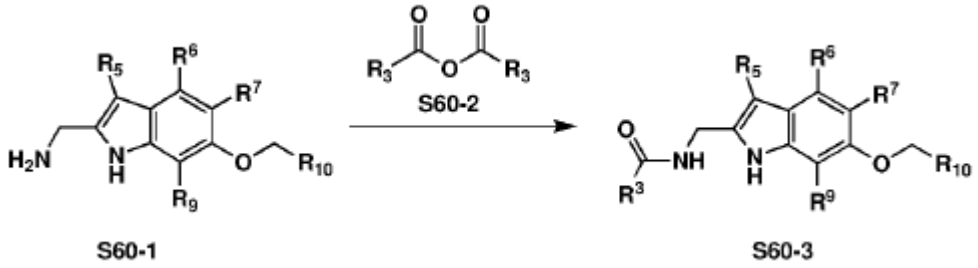
[0560] Los compuestos de fórmula **S58-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 58**. La condensación de DMF con un compuesto como **S58-1** en un disolvente como DMA produce compuestos de la fórmula **S58-2**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S58-3**. La formación de heterociclos utilizando reactivos como el clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente como el etanol produce compuestos de la fórmula **S58-4**.

Esquema 59



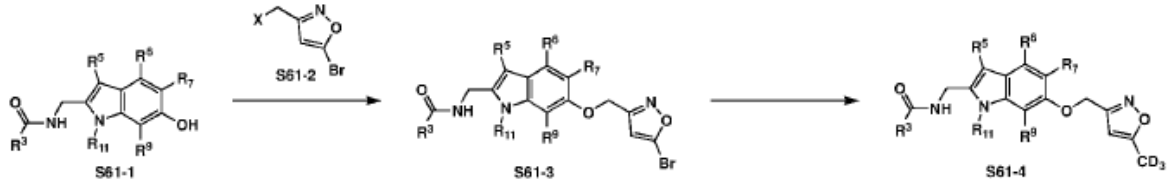
[0561] Los compuestos de fórmula **S59-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 59**. La reacción de compuestos como **S59-1** con reactivos como TosMIC y una base como *t*-BuOK en un disolvente como THF seguido de calentamiento en un disolvente como metanol da compuestos de la fórmula **S59-2**. La desprotección del nitrógeno indólico con un reactivo como TBAF en un disolvente como THF produce compuestos de la fórmula **S58-3**.

Esquema 60



[0562] Los compuestos de fórmula **S60-3** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 60**. La reacción de compuestos como **S60-1** con reactivos como **S60-2** y una base como TEA en un disolvente como DCM da compuestos de la fórmula **S59-3**.

Esquema 61



[0563] Los compuestos de fórmula **S61-4** se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 61**. La alquilación de compuestos como **S61-1** con reactivos como **S61-2** y una base como Cs_2CO_3 en un disolvente como DMF da compuestos de la fórmula **S61-3**. La reacción de Suzuki con un reactivo como el ácido (metil-d_3)borónico utilizando un catalizador como Pd(dppf)Cl_2 y una base como K_3PO_4 en un sistema de disolvente como dioxano y agua da compuestos de la fórmula **S61-4**.

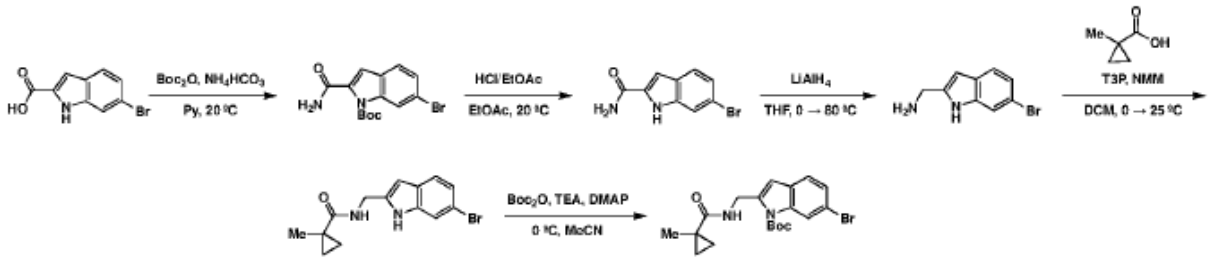
[0564] Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica y están de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Manual de Química y Física*, 75.ª Ed. Los siguientes ejemplos tienen la intención de ser solo ilustrativos y no limitativos de ninguna manera.

ºC	grados centígrados		máxima
µL	microlitro	ACN	acetonitrilo
$[M+XX]^+$	masa observada	app	aparente (RMN)
AC_{50}	concentración de actividad media	Boc_2O	Dicarbonato de di-terc-butilo

BH_3·THF	complejo de borano-tetrahidrofurano
BBr_3	tribromuro de boro
calc.	calculado
Cbz-Cl	cloroformiato de bencilo
CDI	Carbonildiimidazol
CO_2	dióxido de carbono
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
d	deuterados (disolventes RMN)
d	doblete (RMN)
dd	doblete de dobletes (RMN)
DABCO	1,4-diazobiciclo[2,2,2]octano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DPPA	Fosforilazida de difenilo
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
CE_{50}	concentración efectiva media máxima
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	ionización por electrospray
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	etanol
eq	equivalentes
g	gramos
h	horas
H	hidrógeno
HATU	Hexaflúorfosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
CI_{50}	Concentración inhibidora de media máxima
In vacuo	Al vacío
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
MHz	megahercio
J	Valor de acoplamiento J (RMN)
K_2CO_3	carbonato de potasio
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	Metanol
MeCN	acetonitrilo
m	multiplete (RMN)
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
mmol	milimoles
mM	milimolar
M	molaridad o molar
MS	Espectrometría de masas
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
Ms_2O	anhídrido metanosulfónico
MTBE	éter metil *terc*-butílico
n/a	No aplica
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
NH_4	amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
NH_4HCO_3	bicarbonato de amonio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
$NaBH_3CN$	cianoborohidruro de sodio
NMI	N-metilimidazol
NMM	N-metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear

NaOH	hidróxido de sodio	TEA	trietilamina
PCC	clorocromato de piridinio	TFA	ácido trifluoroacético
PCy_3	triciclohexilfosfina	TCFH	Hexafluorofosfato de N,N,N′,N′-tetrametilcloroformamidinio
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)	THF	Tetrahidrofurano
$PdCl_2$(dppf)	[1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II)	TMAD	Tetrametilazodicarboxamida
		TMSCl	cloruro de trimetilsililo
pH	potencial del hidrógeno	TsCl	*cloruro de p*-toluenosulfonilo
PPh_3	trifenilfosfina	% en peso	Porcentaje de peso
s	singlete (RMN)	XPhos	Diciclohexil[2′,4′,6′-tris(propan-2-il)[1,1′-bifenil]-2-il]fosfano
SFC	cromatografía superfluida		
t	triplete (RMN)	Xantphos	(9,9-Dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano)
T3P	anhídrido del ácido propanofosfónico		
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio		
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio		

Intermedio A-1: 6-bromo-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Paso 1:**6-bromo-2-carbamoil-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo.**

[0565] Se llevaron a cabo dos reacciones paralelas. A una solución de ácido 6-bromo-1*H*-indol-2-carboxílico (7,30 g, 30,4 mmol, 1,00 eq) y piridina (4,90 mL, 60,8 mmol, 2,00 eq) se añadió Boc_2O (13,3 g, 60,8 mmol, 13,9 mL, 2,00 eq) seguido de NH_4HCO_3 (4,81 g, 60,8 mmol, 2,00 eq). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h, después de lo cual se combinaron las dos reacciones paralelas. La mezcla resultante se inactivó mediante la adición de agua (30 mL) a 0 °C, y luego se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 80 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar 6-bromo-2-carbamoil-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para

$C_{14}H_{15}BrN_2O_3$: 338,0; encontrado 282,9 [M – *t*Bu + H]$^+$.

Paso 2: 6-bromo-1*H*-indol-2-carboxamida

[0566] Se llevaron a cabo dos reacciones paralelas. A una solución de 6-bromo-2-carbamoil-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,00 g, 14,7 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (20 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 80 mL, 320 mmol, 21,7 eq), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. A continuación se combinaron las dos reacciones paralelas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 6-bromo-1*H*-indol-2-carboxamida, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_9H_7BrN_2O$: 237,97; encontrado 239,0 [M + H]$^+$.

Paso 3: (6-bromo-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0567] A una solución de 6-bromo-1*H*-indol-2-carboxamida (2,00 g, 8,37 mmol, 1,00 eq) en THF (50 mL) bajo N_2 a 0 ºC se añadió $LiAlH_4$ (1,59 g, 41,8 mmol, 5,00 eq) y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC. Después de 0,5 h la reacción se calentó a 80 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (1,6 mL), NaOH acuoso al 15 % (1,6 mL) y agua (3,2 mL). La mezcla resultante se filtró y luego se lavó con THF (2 x 20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar (6-bromo-1*H*-indol-2-il)metanamina, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_9H_9BrN_2$: 223,99; encontrado 225,1 [M + H]$^+$.

Paso 4: *N*-((6-bromo-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0568] A una solución de (6-bromo-1*H*-indol-2-il)metanamina (1,88 g, 8,35 mmol, 1,00 eq) y ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (836 mg, 8,35 mmol, 1,00 eq) en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió NMM (2,75 mL, 25,1 mmol, 3,00 eq) seguido de T3P (9,93 mL, 16,7 mmol, 50% de pureza, 2,00 eq). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 0,5 h. La reacción se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar *N*-((6-bromo-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{15}BrN_2O$: 306,04; encontrado 307,0 [M + H]$^+$.

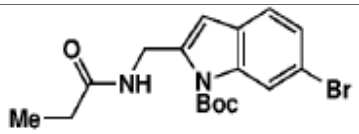
Paso 5: 6-bromo-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1H-indol-1-carboxilato de terc -*butilo*

[0569] A una solución de *N*-((6-bromo-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (950 mg, 3,09 mmol, 1,00 eq) en MeCN (10 mL) a 0 °C se añadió DMAP (3 mg, 309 µmol, 0,10

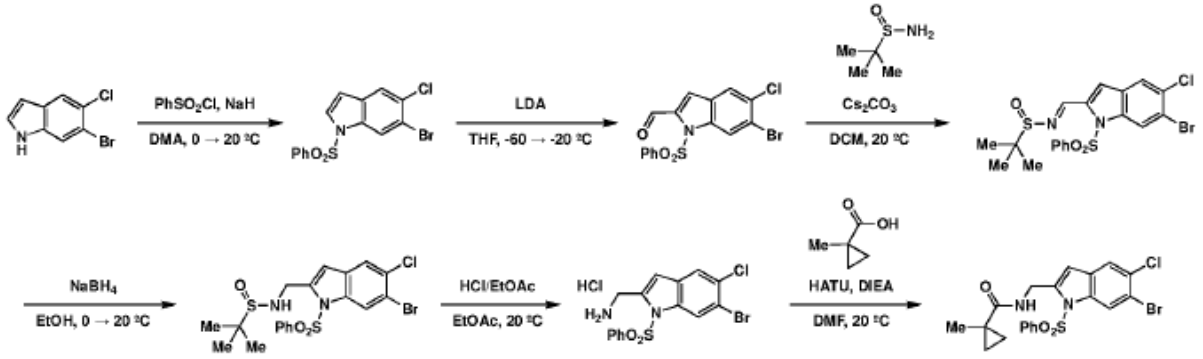
eq), Boc_2O (1,07 mL, 4,64 mmol, 1,50 eq) y TEA (860 µL, 6,19 mmol, 2,00 eq) y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 4 h. La reacción se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 15 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna para dar 6-bromo-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{23}BrN_2O_3$: 406,09; encontrado 407,0 $[M + H]^+$.

[0570] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-1** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-1 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-1

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
B-1-1		6-bromo-2-(propionamidometil)-1*H*-indol-1-carboxilato*de terc-butilo*	380,1	381,0

Intermedio A-2



Paso 1: 6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol

[0571] A una solución de NaH (781 mg, 19,5 mmol, 60% en aceite mineral, 1,50 eq) en DMA (20 mL) se añadió 6-bromo-5-cloro-1*H*-indol (3,00 g, 13,0 mmol, 1,00 eq) en DMA (10 mL) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, tras lo cual se añadió cloruro de bencenosulfonilo

(3,45 g, 19,5 mmol, 1,50 eq). La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y se agitó durante 3 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol. LC-MS (ESI) m/z calc, para $C_{14}H_9BrClNO_2S$: 368,92; encontrado: 370,0 $[M + H]^+$.

Paso 2: 6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbaldehído

[0572] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo como se describe. A una solución de 6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol (3,45 g, 9,31 mmol, 1,00 eq) en THF (30 mL) se añadió LDA (2 M en THF, 6,98 mL, 14,0 mmol, 1,50 eq) a –60 °C y la mezcla se agitó a –60 °C durante 0,5 h. Luego se añadió DMF (1,07 mL, 13,9 mmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. Luego se combinaron las dos reacciones para su posterior procesamiento. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua (50 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se trituró con MTBE (50 mL) a 20 ˚C durante 30 min para dar 6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbaldehído. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_9BrClNO_3S$: 396,92; encontrado: 397,9 $[M + H]^+$.

Paso 3: (*E*)-*N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0573] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo como se describe. A una solución de 6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-carbaldehído (2,90 g, 7,27 mmol, 1,00 eq) en DCM (30 mL) se añadieron 2-metilpropano-2-sulfinamida (1,76 g, 14,5 mmol, 2,00 eq) y Cs_2CO_3 (4,74 g, 14,5 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Luego se combinaron las dos reacciones y luego la mezcla de reacción combinada se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar (*E*)-*N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{18}BrClN_2O_3S_2$: 499,96; encontrado: 501,0 $[M + H]^+$.

Paso 4: *N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[0574] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo como se describe. A una solución de (*E*)-*N*-

((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,90, 5,78 mmol, 1,00 eq) en EtOH (30 mL) se añadió $NaBH_4$ (437 mg, 11,5 mmol, 2,00 eq) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 1 h. Las dos reacciones se combinaron para su elaboración y la mezcla de reacción combinada se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar *N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}BrClN_2O_3S_2$: 501,98; encontrado: 503,0 $[M + H]^+$.

Paso 5: Clorhidrato de (6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metanamina

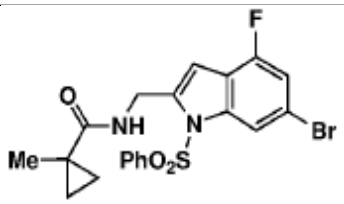
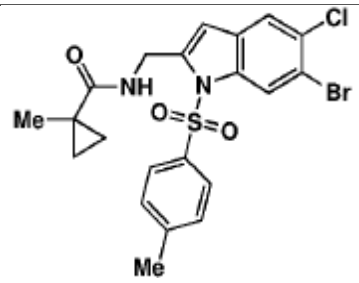
[0575] A una solución de *N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,50 g, 6,95 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (30 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 30 mL, 120 mmol, 17,3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 mL), se secó al vacío para obtener clorhidrato de (6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metanamina, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc, para $C_{15}H_{12}BrClN_2O_2S$: 397,95; encontrado: 398,9 $[M + H]^+$.

Paso 6: *N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

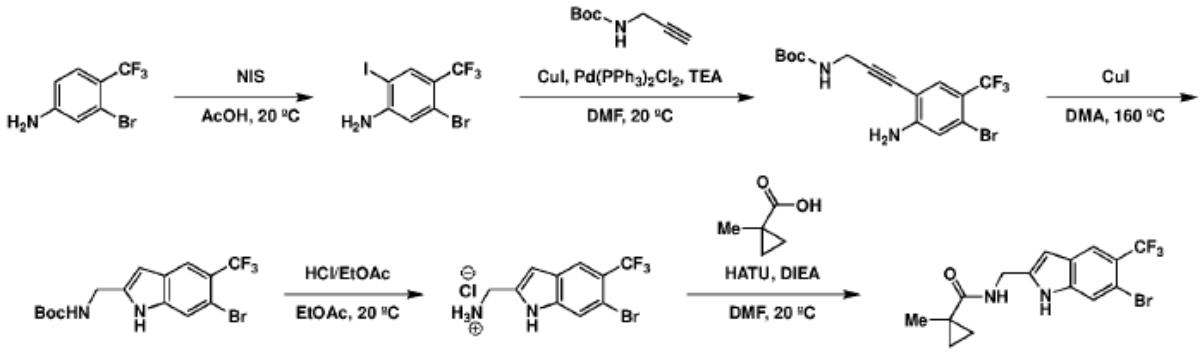
[0576] A una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (689 mg, 6,88 mmol, 1,20 eq) en DMF (20 mL) se añadió HATU (3,27 g, 8,60 mmol, 1,50 eq), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h, después de lo cual se añadieron DIEA (4 mL, 22,9 mmol, 4,00 eq) y clorhidrato de (6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metanamina (2,50 g, 5,73 mmol, 1,00 eq). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio *N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida, **intermedio A-2**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{18}BrClN_2O_3S$: 479,99; encontrado: 481,0 $[M + H]^+$.

[0577] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-2** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-2 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-2

Intermedio N.º	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrado $[M + H]^+$
B-2-1		*N*-((6-bromo-4-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	464,02	465,1
B-2-2		*N*-((6-bromo-5-cloro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	494,01	495,0

Intermedio A-3:



Paso 1: 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina

[0578] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo como se describe. A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)anilina (50,0 g, 208 mmol, 1,00 eq) en AcOH (500 mL) se añadió NIS (46,9 g, 208 mmol, 1,00 eq) y la mezcla se agitó durante 2 h. Luego se combinaron las dos reacciones para su posterior procesamiento. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua (500 mL) y se

agitó durante 5 min. La mezcla se ajustó a pH 7 mediante la adición de Na_2CO_3 acuoso saturado, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL x 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_7H_4BrF_3IN$: 364,85; encontrado 365,8 $[M + H]^+$.

Paso 2: (3-(2-amino-4-bromo-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de terc-butilo

[0579] Se llevaron a cabo tres reacciones en paralelo como se describe. A una solución de 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (47,0 g, 128 mmol, 1,00 eq) y prop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (23,9 g, 154 mmol, 1,20 eq) en DMF (400 mL) se añadieron TEA (90,0 mL, 642 mmol, 5,00 eq), CuI (4,90 g, 25,7 mmol, 0,20 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (9,00 g, 12,8 mmol, 0,10 eq) bajo N_2, y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. Luego se combinaron las tres reacciones para su posterior procesamiento. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua helada (500 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 700 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio (3-(2-amino-4-bromo-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de terc-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{16}BrF_3N_2O_2$: 392,03; encontrado 393,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: ((6-bromo-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

[0580] Se llevaron a cabo tres reacciones en paralelo como se describe. A una solución de (3-(2-amino-4-bromo-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de terc-butilo (23,0 g, 58,5 mmol, 1,00 eq) en DMA (200 mL) se añadió CuI (5,60 g, 29,3 mmol, 0,50 eq) y la mezcla resultante se calentó a 160 °C y se agitó durante 1,5 h. Después de dejar que las mezclas de reacción se enfriaran a temperatura ambiente, las tres reacciones se combinaron para su procesamiento. La mezcla combinada se vertió en agua (150 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 150 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó ((6-bromo-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{16}BrF_3N_2O_2$: 392,03; encontrado 337,0 $[M - tBu + H]^+$.

Paso 4: Clorhidrato de (6-bromo-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0581] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo como se describe. A una solución de ((6-

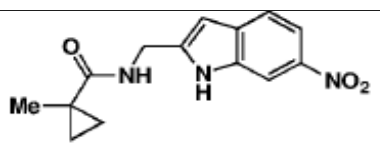
bromo-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (17,0 g, 43,2 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (30 mL) se añadió HCl 4 M en EtOAc (245 mL, 980 mmol, 22,6 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se combinaron las dos reacciones para su posterior procesamiento. La mezcla de reacción combinada se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (6-bromo-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanamina, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ calc. para $C_{10}H_8BrF_3N_2$: 291,98; encontrado 276,0 $[M - NH_2]^+$.

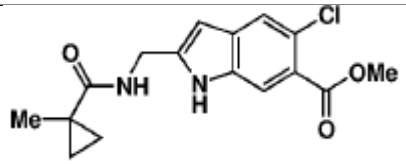
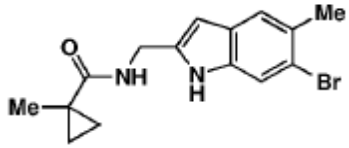
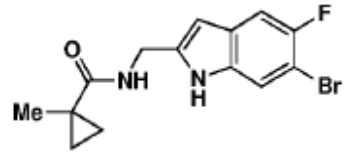
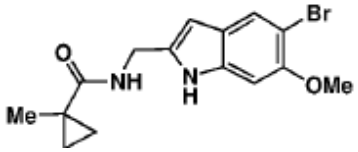
Paso 5: *N*-((6-bromo-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0582] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo como se describe. A una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (4,56 g, 45,5 mmol, 1,00 eq) en DMF (100 mL) se le añadió HATU (26,0 g, 68,3 mmol, 1,50 eq) y se agitó la mezcla durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadieron clorhidrato de 6-bromo-5-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)metanamina (15,0 g, 45,5 mmol, 1,00 eq) y DIEA (32 mL, 182 mmol, 4,00 eq). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Luego se combinaron las dos reacciones para su posterior procesamiento. La mezcla combinada se vertió en agua (100 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 300 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio *N*-((6-bromo-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Intermedio A-3**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{14}BrF_3N_2O$: 374,02; encontrado 375,1 $[M + H]^+$.

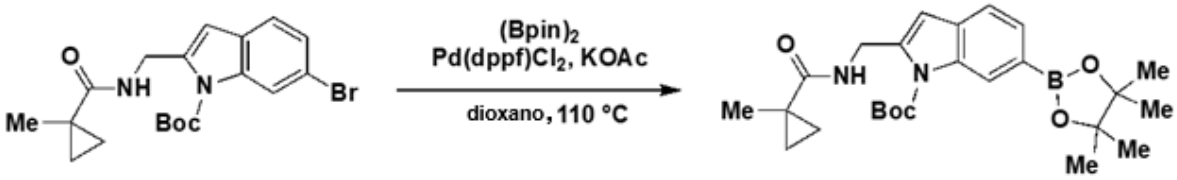
[0583] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-3** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-3 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-3

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
B-3-1		1-metil-*N*-((6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	273,11	274,2

B-3-2		5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo	320,09	321,1
B-3-3		N-((6-bromo-5-metil-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	320,05	321,1
B-3-4		*N*-((6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	324,03	325,0
B-3-5		*N*-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	336,05	337,0

Intermedio A-4

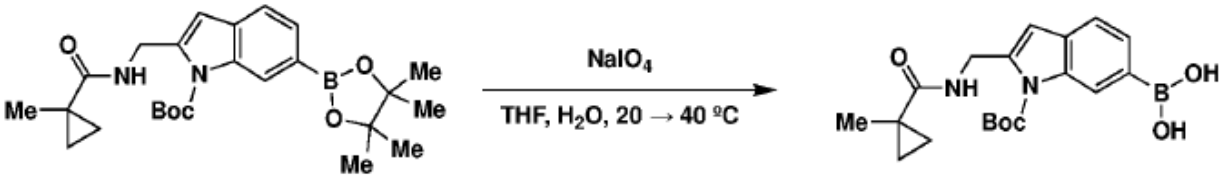


Paso 1: 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0584] A una solución de 6-bromo-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,46 mmol, 1,00 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (748 mg, 2,95 mmol, 1,20 eq) en dioxano (10 mL) se añadieron KOAc (723 mg, 7,37 mmol, 3,00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (359 mg, 491 mmol, 0,20 eq) bajo N_2, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente

antes de filtrarla, se vertió en agua (15 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo, **Intermedio A-4**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{35}BN_2O_5$: 454,26; encontrado: 455,3 $[M + H]^+$.

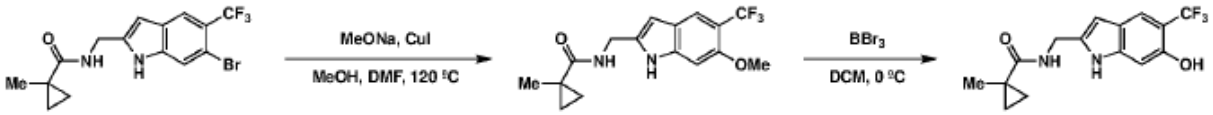
Intermedio A-5



Paso 1: ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-6-il)borónico

[0585] A una mezcla de 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,10 g, 2,42 mmol, 1,00 eq) en THF (9 mL) y H_2O (1 mL) se añadió $NaIO_4$ (2,07 g, 9,68 mmol, 4,00 eq) en una porción a 20 °C. Luego la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se filtró y se concentró al vacío para dar ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-6-il)borónico**, Intermedio A-5**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{25}BN_2O_5$: 372,19; encontrado 373,2 $[M + H]^+$.

Intermedio A-6



Paso 1: *N*-((6-metoxi-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0586] Se llevaron a cabo tres reacciones en paralelo como se describe. A una mezcla de *N*-((6-bromo-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (9,10 g, 24,3 mmol, 1,00 eq) y CH_3ONa (88,0 g, 485 mmol, 30% en MeOH, 20,0 eq) en DMF (85 mL) y MeOH (85 mL) se añadió CuI (11,6 g, 60,6 mmol, 2,50 eq) a 20 °C bajo N_2. Luego la mezcla se calentó a 120 °C y se dejó agitar durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, las tres reacciones se combinaron para su procesamiento, se vertieron en agua (100 mL) y se agitaron

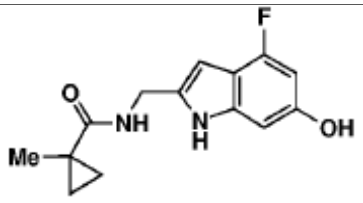
durante 5 min. La mezcla se filtró y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar *N*-((6-metoxi-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$: 326,12; encontrado: 327,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-hidroxi-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

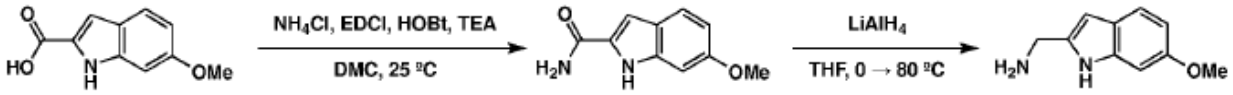
[0587] Se llevaron a cabo cuatro reacciones en paralelo como se describe. A una mezcla de *N*-((6-metoxi-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (5,00 g, 15,3 mmol, 1,00 eq) en DCM (70 mL) se añadió BBr_3 (61,3 mmol, 5,95 mL, 4,00 eq) gota a gota a 0 °C bajo N_2 y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se combinaron cuatro reacciones para su elaboración. La mezcla se vertió en agua (100 mL) a 0 °C, se ajustó a pH 7 mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar *N*-((6-hidroxi-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, **Intermedio A-6**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$: 312,11; encontrado: 313,1 $[M + H]^+$.

[0588] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-6** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-6 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-6

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
B-6-1		*N*-((4-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	262,11	263,2

Intermedio A-7: (6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metanamina



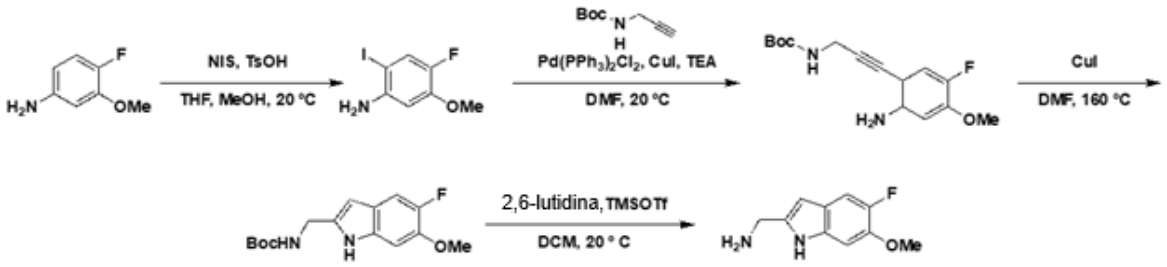
Paso 1: 6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida

[0589] A una mezcla de ácido 6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico (10 g, 52,3 mmol, 1,00 eq) en DCM (100 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 12,0 g, 62,7 mmol, 1,20 eq) y 1-hidroxibenzotriazol (8,48 g, 62,7 mmol, 1,20 eq) en una sola porción a 25 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. Luego se añadieron TEA (78,5 mmol, 10,9 mL, 1,50 eq) y NH_4Cl (4,20 g, 78,4 mmol, 1,50 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{10}H_{10}N_2O_2$: 190,07; encontrado 191,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: (6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0590] A una mezcla de 6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (3,00 g, 15,7 mmol, 1,00 eq) en THF (60 mL) se añadió cuidadosamente $LiAlH_4$ (4,19 g, 110 mmol, 7,00 eq) en porciones a 0 °C bajo N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, luego se inactivó mediante la adición de agua (4,2 mL), se diluyó con agua (12 mL) y NaOH ac. (4,2 mL, 15% p/p), se filtró y extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metanamina (**Intermedio A-7**) que se utilizó para una purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{10}H_{12}N_2O$: 176,09; encontrado 177,1 $[M + H]^+$.

Intermedio A-8



Paso 1: 4-fluoro-2-yodo-5-metoxianilina

[0591] A una solución de 4-fluoro-3-metoxianilina (30,0 g, 212 mmol, 1,00 eq) en THF (250 mL) y MeOH (250 mL) se añadieron *N*-yodosuccinimida (38,2 g, 170 mmol, 0,80 eq) y ácido 4-metilbencenosulfónico (36,6 g, 212 mmol, 1,00 eq) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. A la mezcla se añadió agua (700 mL) seguido de extracción con acetato de etilo (2 x 600 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 4-fluoro-2-yodo-5-metoxianilina, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para C_7H_7FlNO: 266,96; encontrado: 268,0 $[M + H]^+$.

Paso 2: carbamato de(3-(2-amino-5-fluoro-4-metoxifenil)prop-2-in-1-ilo) de *terc*-butilo

[0592] A una solución de 4-fluoro-2-yodo-5-metoxianilina (33,0 g, 123 mmol, 1,00 eq) y prop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (21,1 g, 135 mmol, 1,10 eq) en DMF (160 mL) se añadieron CuI (2,35 g, 12,3 mmol, 0,10 eq), TEA (86 mL, 617 mmol, 5,00 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4,34 g, 6,18 mmol, 0,05 eq) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 h bajo N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar (3-(2-amino-5-fluoro-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il) carbamato de *terc*-butilo, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{19}FN_2O_3$: 294,14; encontrado: 295,3 $[M + H]^+$.

Paso 3: ((5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0593] A una solución de (3-(2-amino-5-fluoro-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de terc-butilo (10,0 g, 33,9 mmol, 1,00 eq) en DMF (100 mL) se añadió CuI (3,24 g, 16,9 mmol, 0,50 eq) bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C y se agitó durante 0,5 h bajo N_2. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en agua (200 mL) y se agitó durante 5

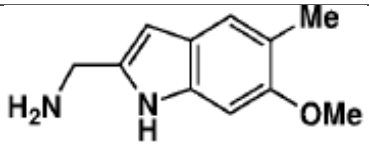
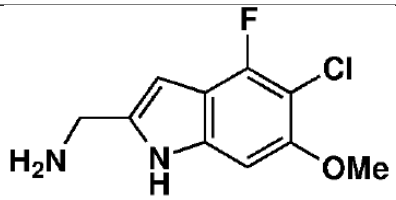
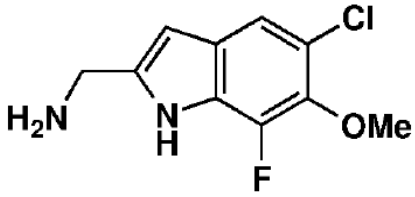
min. La suspensión resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con agua (100 mL) para eliminar la DMF, luego se lavó con acetato de etilo (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar ((5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{19}FN_2O_3$: 294,14; encontrado: 295,1 $[M + H]^+$.

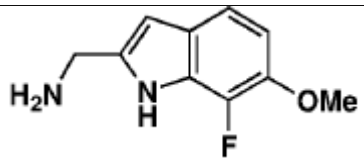
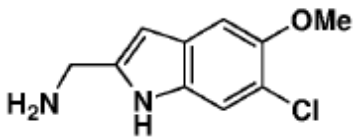
Paso 4: (5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il) metanamina

[0594] A una solución de ((5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (3,60 g, 12,2 mmol, 1,00 e) en DCM (40 mL) se añadieron 2,6-lutidina (7,12 mL, 61,1 mmol, 5,00 eq) y TMSOTf (6,63 mL, 36,7 mmol, 3,00 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il) metanamina (**Intermedio A-8**) que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ calc. para $C_{10}H_{11}FN_2O$: 194,09; encontrado: 178,2 $[M – NH_2]^+$

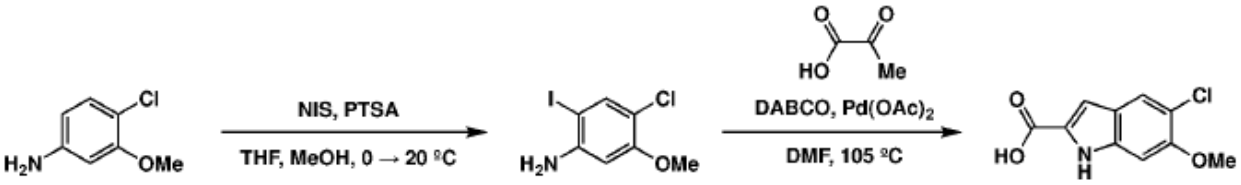
[0595] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-8** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-8 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-8

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
B-8-1		(6-metoxi-5-metil-1H-indol-2-il)metanamina	190,11	191,1
B-8-2		(5-cloro-4-fluoro-6-metoxi-1H-indol-2-il)metanamina	228,05	229,3
B-8-3		(5-cloro-7-fluoro-6-metoxi-1H-indol-2-	228,05	212,1 $[M – NH_2]^+$

		il)metanamina		
B-8-4		(7-fluoro-6-metoxi-1H-indol-2-il)metanamina	194,09	195,0
B-8-5		(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-il)metanamina	210,06	211,1

Intermedio A-9



Paso 1: 4-cloro-2-yodo-5-metoxianilina

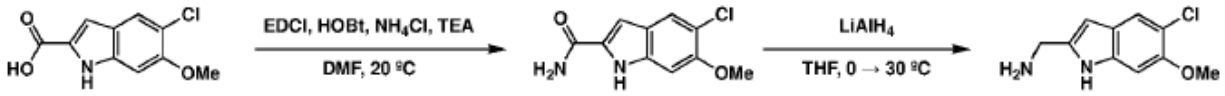
[0596] Se llevaron a cabo tres reacciones en paralelo como se describe. A una solución de 4-cloro-3-metoxianilina (33,0 g, 209 mmol, 1,00 eq) en THF (330 mL) y MeOH (330 mL) se añadieron N-yodosuccinimida (37,6 g, 167 mmol, 0,80 eq) y ácido p-toluenosulfónico (36,0 g, 209 mmol, 1,00 eq) en porciones a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 1 hora, momento en donde se combinaron las 3 reacciones para su procesamiento. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua helada (500 mL) y se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 4-cloro-2-yodo-5-metoxianilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para C_7H_7ClINO: 282,93; encontrado: 284,0 $[M + H]^+$.

Paso 2: ácido 5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico

[0597] A una mezcla del compuesto 4-cloro-2-yodo-5-metoxianilina (40,0 g, 141 mmol, 1,00 eq), ácido 2-oxopropanoico (37,2 g, 423 mmol, 3,00 eq) y DABCO (47,0 g, 423 mmol, 3,00 eq) en DMF (400 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se añadió $Pd(OAc)_2$ (3,17 g, 14,1 mmol, 0,10 eq) a la mezcla en una porción a 25 °C bajo una atmósfera de N_2. Luego la mezcla de

reacción se calentó hasta 105 ºC y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua helada (500 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a temperatura ambiente para obtener un residuo. El residuo se trituró con MTBE a 20 °C durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se recogió para dar ácido 5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico (**Intermedio A-9**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{10}H_8ClNO_3$: 225,02; encontrado: 226,0 $[M + H]^+$.

Intermedio A-10



Paso 1: 5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida

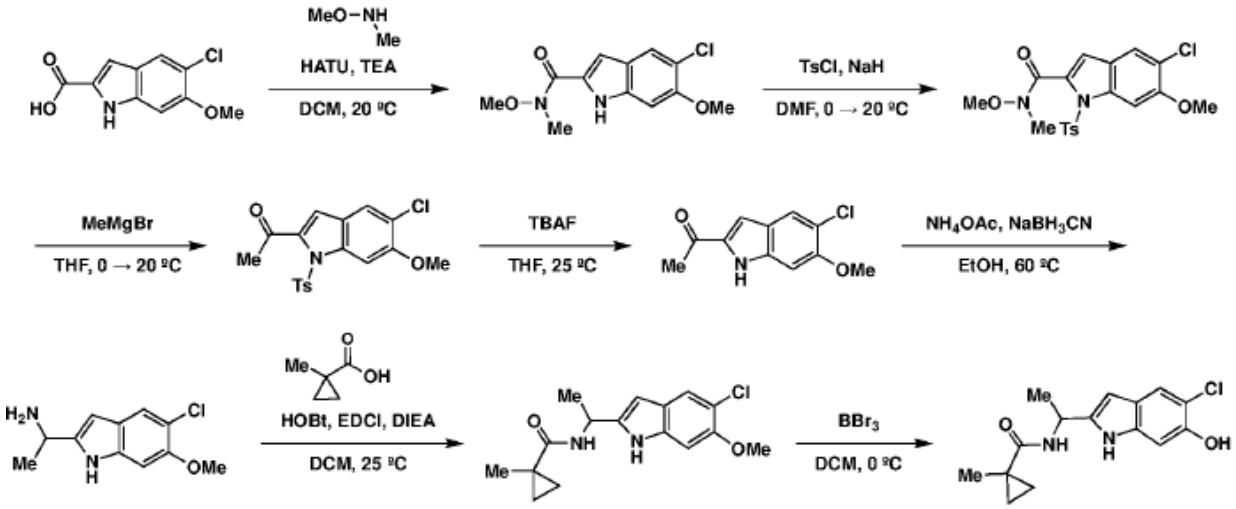
[0598] A una solución de ácido 5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico (15,8 g, 70 mmol, 1,00 eq) en DMF (160 mL) se añadieron EDCI (16,1 g, 84 mmol, 1,20 eq) y HOBt (11,0 g, 84 mmol, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h, luego se añadieron en porciones NH_4Cl (5,62 g, 105 mmol, 1,50 eq) y trietilamina (105 mmol, 14,6 mL, 1,50 eq). Luego la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h, luego se inactivó con agua (300 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con metil terc-butil éter (200 mL) a 20 °C durante 30 min y se filtró. La torta de filtración se recogió para dar 5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{10}H_9ClN_2O_2$: 224,04; encontrado: 224,9 $[M + H]^+$.

Paso 2: (5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il) metanamina

[0599] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo como se describe. A una solución de 5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (23,0 g, 102 mmol) en THF (700 mL) se añadió $LiAlH_4$ (31,1 g, 819 mmol, 8,00 eq) en porciones y con cuidado a 0 °C bajo N_2. Una vez completada la adición, la mezcla se dejó calentar a 30 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar, se combinaron las 2 reacciones para su procesamiento. La mezcla de reacción combinada se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (31 ml), seguida de la adición lenta de una solución acuosa al 15 % de NaOH (31 mL) y agua (93 mL). Luego se dejó calentar la mezcla a 20 °C y se agitó durante 0,5 h, luego se filtró para eliminar el precipitado. El filtrado se concentró a presión reducida antes de disolverse en agua (30 mL) y acetato de etilo (60 mL). El pH se ajustó a 2 mediante la

adición de HCl 6M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Luego, la fase acuosa se ajustó a pH 11 mediante la adición de NaOH 4 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el **intermedio A-10**, (5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il) metanamina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{10}H_{11}ClN_2O$: 210,06; encontrado: 211,1 $[M + H]^+$.

Intermedio A-11



Paso 1: 5-cloro-*N*,6-dimetoxi-*N*-metil-*1H*-indol-2-carboxamida

[0600] A una solución de ácido 5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico (5,00 g, 15,5 mmol, 70% de pureza, 1,00 eq) en DCM (50 mL) se añadieron *N*-metoximetanamina, sal HCl (2,27 g, 23,2 mmol, 1,50 eq, HCl), TEA (4,71 g, 46,5 mmol, 3,00 eq) y HATU (8,85 g, 23,2 mmol, 1,50 eq). La mezcla se agitó durante 0,5 h, luego se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con acetato de etilo para dar 5-cloro-*N*,6-dimetoxi-*N*-metil-1*H*-indol-2-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{12}H_{13}ClN_2O_3$: 268,06; encontrado: 269,1$[M + H]^+$.

Paso 2: 5-cloro-*N*,6-dimetoxi-*N*-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-carboxamida

[0601] A una solución de 5-cloro-*N*,6-dimetoxi-*N*-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (2,50 g, 9,30 mmol, 1,00 eq) en DMF (25 mL) a 0 °C se añadió NaH (446 mg, 11,1 mmol, 60% en aceite mineral, 1,20 eq) y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación se añadió TsCl (2,13 g, 11,1 mmol, 1,20 eq) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua helada (30 mL) y se agitó durante 2 min. Luego la mezcla

se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con acetato de etilo para dar 5-cloro-*N*,6-dimetoxi-*N*-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{19}ClN_2O_5S$: 422,07; encontrado: 423,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: 1-(5-cloro-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)etan-1-ona

[0602] A una solución de 5-cloro-*N*,6-dimetoxi-*N*-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-carboxamida (1,50 g, 3,55 mmol, 1,00 eq) en THF (15 mL) a 0 °C se añadió MeMgBr (3 M en Et_2O, 11,8 mL, 35,4 mmol, 10,0 eq). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición de agua helada (10 mL) y se agitó durante 2 min. Luego la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con acetato de etilo para dar 1-(5-cloro-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)etan-1-ona (1,00 g). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{16}ClNO_4S$: 377,05; encontrado: 378,1 $[M + H]^+$.

Paso 4: 1-(5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)etan-1-ona

[0603] A una solución de 1-(5-cloro-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)etan-1-ona (1,00 g, 2,65 mmol, 1,00 eq) en THF (1 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 13,2 mL, 13,2 mmol, 5,00 eq). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl ac. sat (3 x 5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con acetato de etilo para dar 1-(5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)etan-1-ona. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{11}H_{10}ClNO_2$: 223,04; encontrado: 224,1 $[M + H]^+$.

Paso 5: 1-(5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)etan-1-amina

[0604] A una solución de 1-(5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)etan-1-ona (330 mg, 1,48 mmol, 1,00 eq) en EtOH (16 mL) se añadieron NH_4OAc (1,14 g, 14,7 mmol, 10,0 eq) y $NaBH_3CN$ (463 mg, 7,38 mmol, 5,00 eq). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con acetato de etilo para dar 1-(5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)etan-1-amina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{11}H_{13}ClN_2O$: 224,07; encontrado: 208,2 $[M - NH_2]^+$.

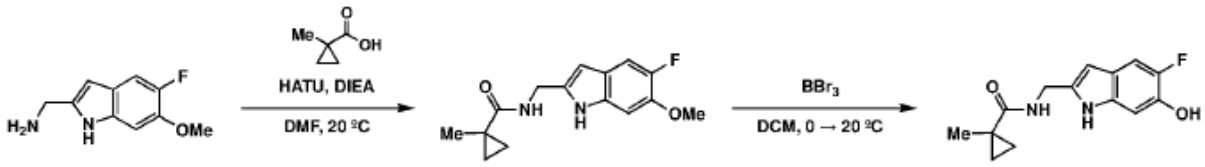
Paso 6: *N*-(1-(5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0605] A una solución de ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (178 mg, 1,78 mmol, 1,00 eq) en DCM (4 mL) se añadieron HOBt (264 mg, 1,96 mmol, 1,10 eq) y EDCI (375 mg, 1,96 mmol, 1,10 eq). La mezcla se agitó durante 0,5 h, luego se añadieron 1-(5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)etan-1-amina (400 mg, 1,78 mmol, 1,00 eq) y DIEA (460 mg, 3,56 mmol, 2,00 eq). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se agitó durante 2 min. Luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-(1-(5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{19}ClN_2O_2$: 306,11; encontrado: 307,1 $[M + H]^+$.

Paso 7: *N*-(1-(5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0606] A una solución de *N*-(1-(5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 0,65 mmol, 1,00 eq) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió BBr_3 (653 mg, 2,61 mmol, 4,00 eq) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. Luego, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a pH 7 mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. sat. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4y se concentraron a presión reducida para dar *N*-(1-(5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Intermedio A-11**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$: 292,10; encontrado: 293,2 $[M + H]^+$.

Intermedio A-12



Paso 1: *N*-((5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0607] A una solución de ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (1,86 g, 18,5 mmol, 1,50 eq) en DMF (25 mL) se añadió HATU (7,05 g, 18,5 mmol, 1,50 eq) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, después de lo cual se añadió (5-fluoro-6-metoxi-1H-indol-2-il) metanamina (2,37 g, 12,3 mmol, 1,00 eq) y DIEA (6,46 mL, 37,1 mmol, 3,00 eq) como una solución en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h. Luego se añadió agua (40 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron

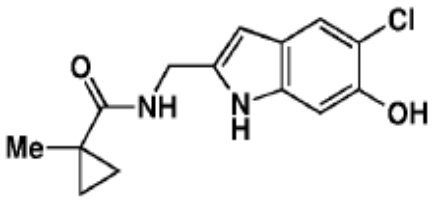
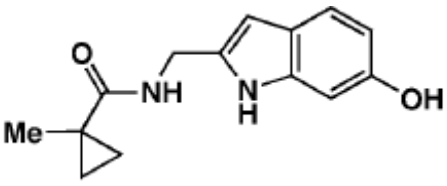
con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar *N*-((5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{17}FN_2O_2$: 276,13; encontrado: 277,2 $[M + H]^+$

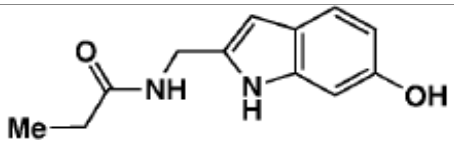
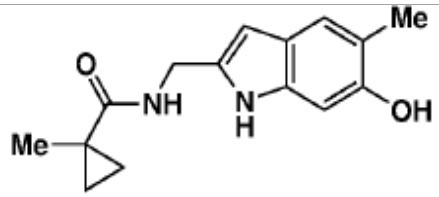
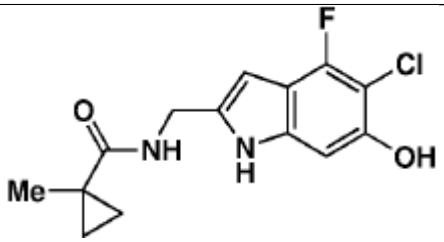
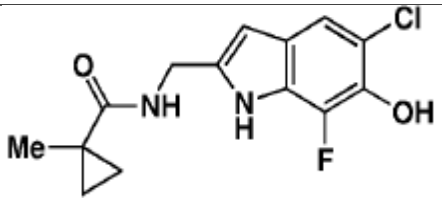
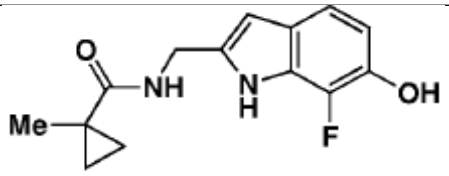
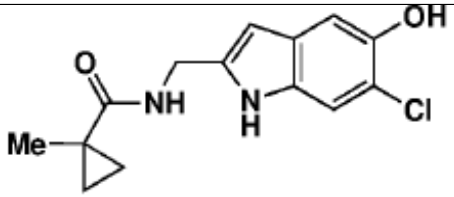
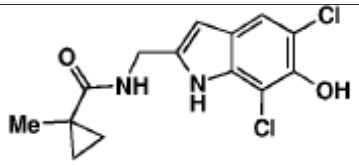
Paso 2: *N*-((5-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0608] A una solución de *N*-((5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,80 g, 6,51 mmol, 1,00 eq) en DCM (30 mL) se añadió BBr_3 (2,51 mL, 26,1 mmol, 4,00 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con acetato de etilo (20 mL) a 20 °C durante 20 minutos y luego se filtró para dar *N*-((5-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, **Intermedio A-12**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{15}FN_2O_2$: 262,11; encontrado: 263,1 $[M + H]^+$

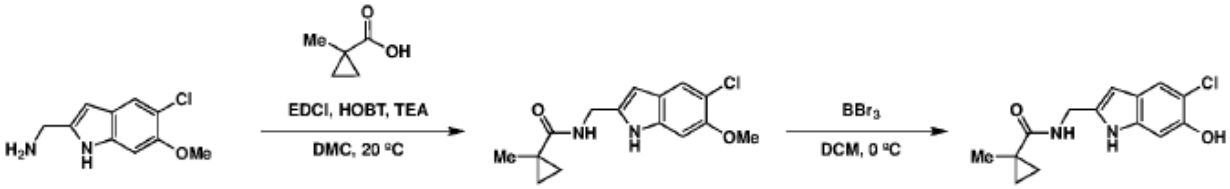
[0609] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-12** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-12 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-12

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
B-12-1		N-((5-cloro-6-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	278,08	279,1
B-12-2		N-((6-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	244,12	245,1

B-12-3		N-((6-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)propionamida	218,11	219,1
B-12-4		N-((6-hidroxi-5-metil-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	258,14	259,2
B-12-5		N-((5-cloro-4-fluoro-6-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	296,07	297,2
B-12-6		N-((5-cloro-7-fluoro-6-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	296,07	297,1
B-12-7		N-((7-fluoro-6-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	262,11	263,1
B-12-8		N-((6-cloro-5-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	278,08	279,2
B-12-9		*N*-((5,7-dicloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	312,04	313,1

Intermedio A-13



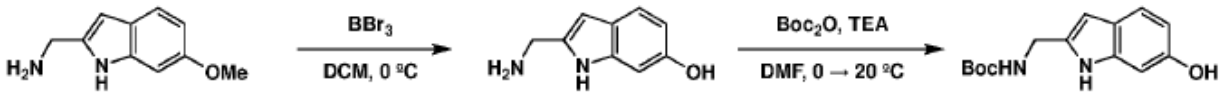
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0610] A una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (5,13 g, 51,2 mmol, 1,20 eq) en DCM (100 mL) se añadieron EDCI, 9,83 g, 51,2 mmol, 1,2 *eq*) y HOBt (6,93 g, 51,2 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h bajo N_2, luego se añadieron en porciones trietilamina (128 mmol, 17,8 mL, 3,00 eq) y (5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metanamina (9,00 g, 42,7 mmol, 1,00 eq). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (200 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con MTBE (80 mL) a 20 °C durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se recogió para dar *N*-((5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$: 292,10; encontrado: 293,1 $[M + H]^+$

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0611] A una solución de *N*-((5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (9,90 g, 33,8 mmol, 1,00 eq) en DCM (20 mL) se añadió gota a gota BBr_3 (203 mmol 19,6 mL, 6,00 eq) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se vertió en agua helada (100 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se ajustó a pH 8 mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y luego se purificó aún más por trituración con metanol (2 x 20 mL) a 20 ˚C durante 15 min. El producto se aisló por filtración para dar *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, **Intermedio A-13**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$: 278,08; encontrado: 279,1 $[M + H]^+$.

Intermedio A-14



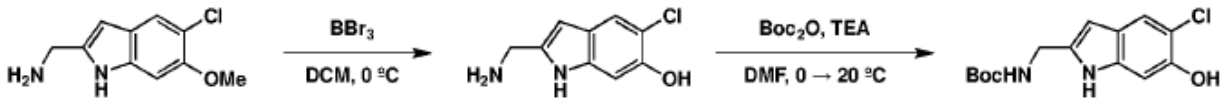
Paso 1. 2-(aminometil)-1*H*-indol-6-ol

[0612] Se llevaron a cabo cuatro reacciones en paralelo. A una solución de (6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metanamina (4,25 g, 24,1 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (150 mL) se añadió gota a gota BBr_3 (96,5 mmol, 9,3 mL, 4,00 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 2 h. Las cuatro reacciones se combinaron y se vertieron en agua (60 mL) con cuidado a 0 °C, luego se ajustaron a pH = 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(aminometil)-1*H*-indol-6-ol, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_9H_{10}N_2O$: 162,08; encontrado: 146,1 $[M - NH_2]^+$.

Paso 2. ((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0613] A una solución de 2-(aminometil)-1*H*-indol-6-ol (9,5 g, 80% de pureza, 37,4 mmol, 1,00 eq) en *N*,*N*-dimetilformamida (50 mL) se añadió Boc_2O (37,5 mmol, 8,6 mL, 1,00 eq) y trietilamina (140,6 mmol, 19,6 mL, 3,75 eq) a 0 °C bajo N_2. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se inactivó con agua (80 mL) a 20°C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar ((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio A-14**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{18}N_2O_3$: 262,13; encontrado: 263,1 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,11 – 7,27 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Intermedio A-15



Paso 1: 2-(aminometil)-5-cloro-1*H*-indol-6-ol

[0614] A una solución de (5-cloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il) metanamina (2,50 g, 11,9 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (50 mL) se añadió gota a gota BBr_3 (47,5 mmol, 4,6 mL, 4,00 eq) a 0 °C y la

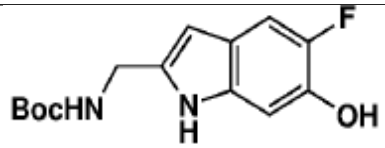
mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (15 mL) a 0 °C y se ajustó a pH = 7 mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(aminometil)-5-cloro-1*H*-indol-6-ol, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_9H_9ClN_2O$: 196,04; encontrado: 197,1$[M + H]^+$.

Paso 2: ((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil) carbamato de *terc*-butilo

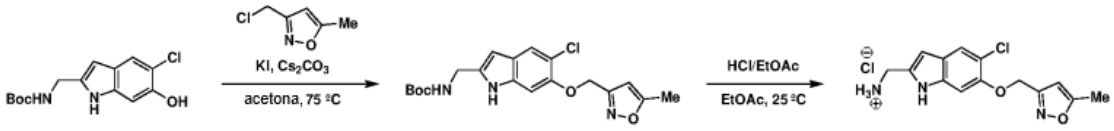
[0615] A una solución de 2-(aminometil)-5-cloro-1*H*-indol-6-ol (2,30 g, 9,36 mmol, 80% de pureza) en DMF (20 mL) se añadieron Boc_2O (7,49 mmol, 1,72 mL, 0,80 eq) y TEA (28,1 mmol, 3,90 mL, 3,00 eq) a 0 °C bajo N_2. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar ((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil) carbamato de *terc*-butilo, **Intermedio A-15**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{17}ClN_2O_3$: 296,09; encontrado: 297,1 $[M + H]^+$.

[0616] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-15** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Intermedio A-15** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-15

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
B-15-1		((5-fluoro-6-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo	280,12	281,4

Intermedio A-16



Paso 1: ((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0617] Una mezcla de ((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (3,00 g, 10,1 mmol, 1,00 eq), 3-(clorometil)-5-metil-isoxazol (1,20 g, 9,10 mmol, 0,90 eq), Cs_2CO_3 (3,29 g, 10,1 mmol, 1,00 eq) y KI (168 mg, 1,01 mmol, 0,10 *eq*) en acetona (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se agitó a 75 °C durante 16 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con MTBE (30 mL) y luego se aisló por filtración para dar ((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{22}ClN_3O_4$: 391,13; encontrado: 392,3 $[M + H]^+$.

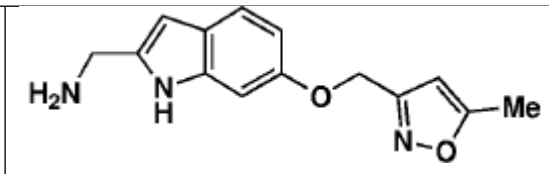
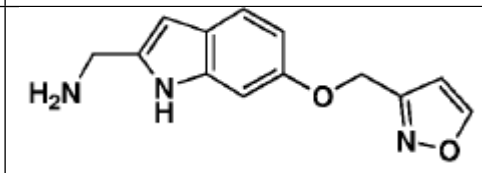
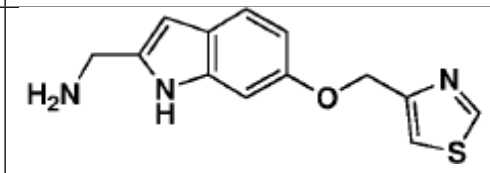
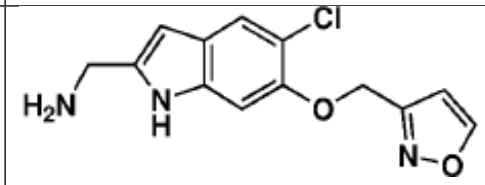
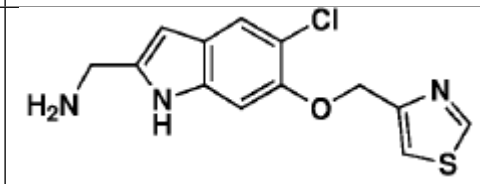
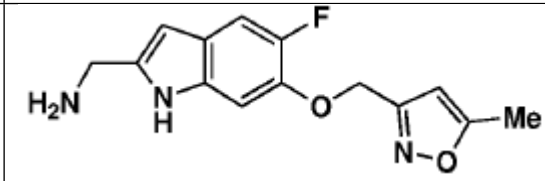
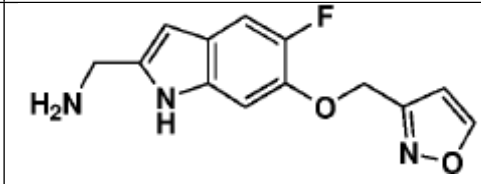
Paso 2: clorhidrato de (5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

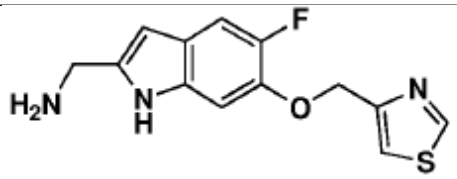
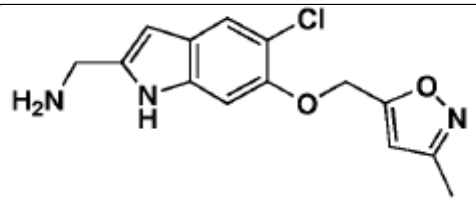
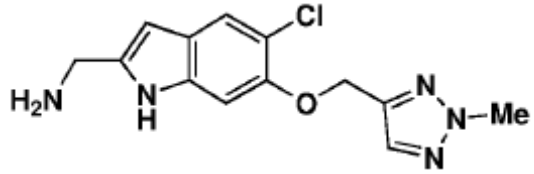
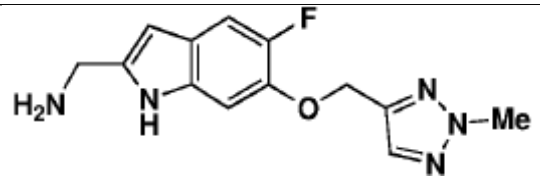
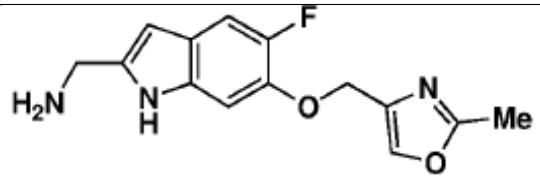
[0618] A una solución de ((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,78 g, 7,09 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (20 mL) se añadió HCl 4 M en EtOAc (120 mmol, 30 mL, 16,9 eq) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se lavó con MTBE (30 mL) y luego se aisló por filtración para dar clorhidrato de (5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina, **Intermedio A-16**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{14}ClN_3O_2$: 291,08; encontrado: 275,1 $[M – NH_2]^+$.

[0619] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-16** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Intermedio A-16** utilizando los materiales de partida apropiados.

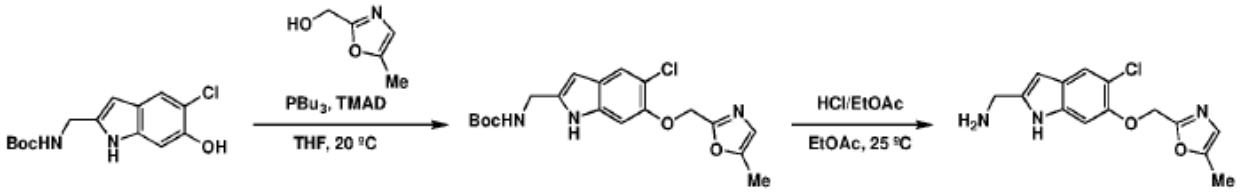
Tabla B-16

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

B-16-1		(6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metanamina	257,12	241,1 [M – NH_2]$^+$
B-16-2		(6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metanamina	243,10	244,1
B-16-3		(6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metanamina	259,08	260,1
B-16-4		(5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metanamina	277,06	261,1 [M – NH_2]$^+$
B-16-5		(5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metanamina	293,04	277,0 [M – NH_2]$^+$
B-16-6		(5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metanamina	275,11	259,1 [M – NH_2]$^+$
B-16-7		(5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metanamina	261,09	254,3 [M – NH_2]$^+$

B-16-8		(5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metanamina	277,07	261,2 [M – NH_2]$^+$
B-16-9		(5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metanamina	291,08	292,1
B-16-10		(5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina	291,09	275,1 [M – NH_2]$^+$
B-16-11		(5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina	275,12	259,1 [M – NH_2]$^+$
B-16-12		(5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-*1H*-indol-2-il)metanamina	275,11	258,9 [M – NH_2]$^+$

Intermedio A-17



Paso 1: ((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil) carbamato de *terc*-butilo

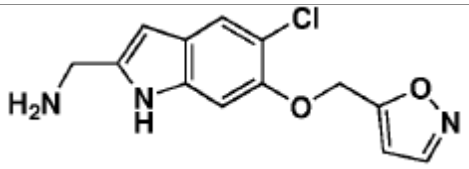
[0620] A una solución de ((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (550 mg, 1,85 mmol, 1,00 eq) y (5-metiloxazol-2-il)metanol (489 mg, 2,59 mmol, 60% de pureza, 1,40 eq) en THF (15 mL) se añadieron tributilfosfina (2,3 mL, 9,27 mmol, 5,00 eq) y *N*,*N*,*N*,*N*-tetrametilazodicarboxamida (1,60 g, 9,27 mmol, 5,00 eq). La mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio ((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{22}ClN_3O_4$: 391,13; encontrado: 392,3 $[M + H]^+$.

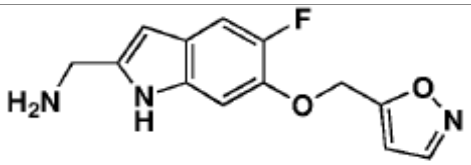
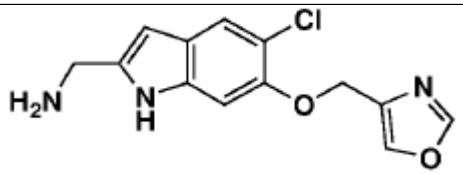
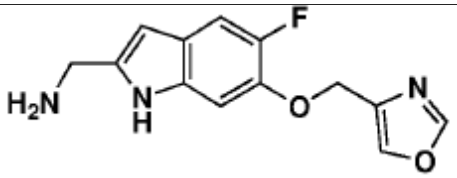
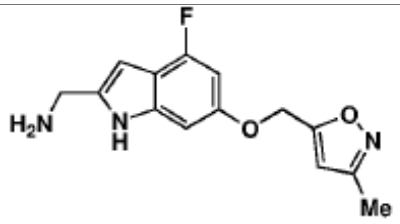
Paso 2: clorhidrato de (5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0621] Una solución de ((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 382 µmol, 50% de pureza, 1,00 eq) en HCl/EtOAc (4 M, 5 mL) se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (**Intermedio A-17**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{14}ClN_3O_2$: 291,08; encontrado: 292,2 $[M + H]^+$.

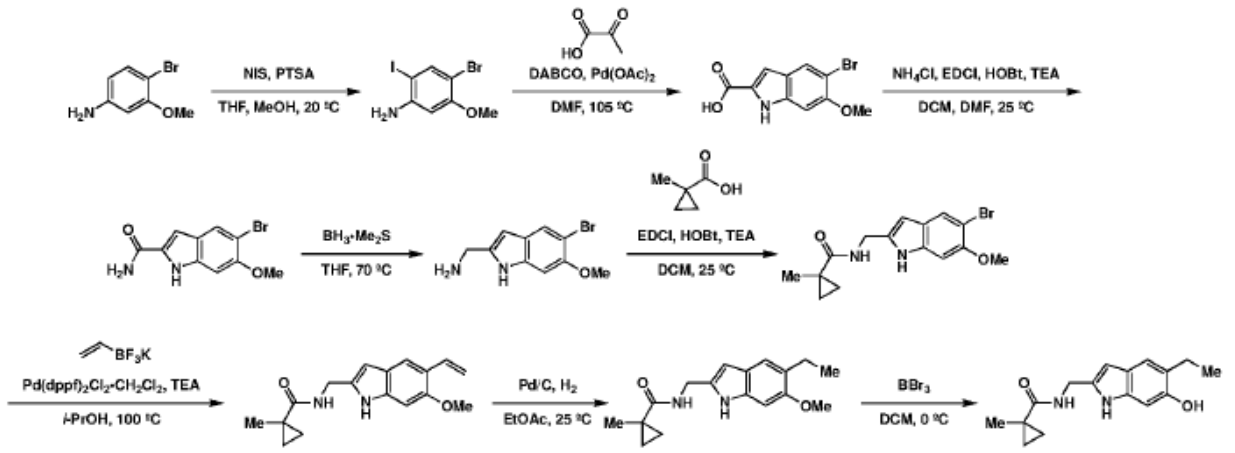
[0622] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-17** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Intermedio A-17** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-17

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
B-17-1		(5-cloro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina	277,06	261,1 $[M - NH_2]^+$

B-17-2		(5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina	261,09	245,2 [M – NH_2]$^+$
B-17-3		(5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina	277,06	278,0
B-17-4		(5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina	261,09	245,1 [M – NH_2]$^+$
B-17-5		(4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina	275,11	245,1 [M – NH_2]$^+$

Intermedio A-18



Paso 1: 4-bromo-2-yodo-5-metoxianilina

[0623] Se llevaron a cabo dos reacciones paralelas. A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (25,0 g, 124 mmol, 1,00 eq) en THF (250 mL) y MeOH (250 mL) a 0 °C se añadieron NIS (22,3 g, 99,0 mmol, 0,80 eq) y ácido 4-metilbencenosulfónico (21,3 g, 124 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó luego a 20 °C durante 1 h. Se combinaron las dos reacciones para su posterior procesamiento. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua helada (1 L) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 4-bromo-2-yodo-5-metoxianilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para C_7H_7BrINO: 326,88; encontrado: 327,9 $[M + H]^+$.

Paso 2: ácido 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico

[0624] A una solución de 4-bromo-2-yodo-5-metoxianilina (32,8 g, 100 mmol, 1,00 eq) en DMF (164 mL) se añadieron ácido 2-oxopropanoico (26,4 g, 300 mmol, 21,1 mL, 3,00 eq), DABCO (33,7 g, 300 mmol, 33,0 mL, 3,00 eq) y $Pd(OAc)_2$ (2,25 g, 10,0 mmol, 0,10 eq). La mezcla se calentó a 105 °C y se agitó durante 5 h. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (500 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio ácido 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{10}H_8BrNO_3$: 268,97; encontrado: 269,9 $[M + H]^+$.

Paso 3: 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida

[0625] A una solución de ácido 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico (13,6 g, 50,5 mmol,

1,00 eq) en DCM (140 mL) y DMF (28 mL) se añadieron HOBt (8,18 g, 60,6 mmol, 1,20 eq) y EDCI (11,6 g, 60,6 mmol, 1,20 eq). La mezcla se agitó durante 30 min, luego se agregaron NH_4Cl (5,40 g, 101 mmol, 2,00 eq) y TEA (101 mmol, 14,1 mL, 2,00 eq). La mezcla se agitó durante 16 h. La reacción se vertió en agua helada (250 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con MTBE para dar 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{10}H_9BrN_2O_2$: 267,98; encontrado: 269,0 $[M + H]^+$.

Paso 4: (5-fluoro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il) metanamina

[0626] A una solución de 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-carboxamida (11,4 g, 42,4 mmol, 1,00 eq) en THF (228 mL) se añadió BH_3-Me_2S (10 M en dimetilsulfuro, 21,2 mL, 212 mmol, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (50 mL), luego se ajustó a pH 2 con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La capa acuosa se ajustó a pH 8 con solución de $NaHCO_3$ ac. sat. y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con MTBE para dar (5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-il) metanamina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{10}H_{11}BrN_2O$: 254,01; encontrado: 238,0 $[M - NH_2]^+$.

Paso 5: *N*-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0627] A una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (1,30 g, 13,0 mmol, 1,00 eq) en DCM (35 mL) se añadieron EDCI (2,98 g, 15,5 mmol, 1,20 eq) y HOBt (2,10 g, 15,5 mmol, 1,20 eq). La mezcla se agitó durante 30 min, luego se agregaron (5-bromo-6-metoxi-1H-indol-2-il) metanamina (3,30 g, 12,9 mmol, 1,00 eq) y TEA (38,8 mmol, 5,40 mL, 3,00 eq). La mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (50 mL), y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{17}BrN_2O_2$: 336,05; encontrado: 337,0 $[M + H]^+$.

Paso 6: *N*-((6-metoxi-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0628] Una mezcla de viniltrifluoroborato de potasio (500 mg, 3,74 mmol, 1,50 eq), *N*-((5-bromo-

6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (840 mg, 2,49 mmol, 1,00 eq), $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (203 mg, 249 µmol, 0,10 eq), TEA (1,04 mL, 7,47 mmol, 3,00 eq) en i-PrOH (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna proporcionó *N*-((6-metoxi-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida**.** LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{20}N_2O_2$: 284,15; encontrado: 285,2 $[M + H]^+$.

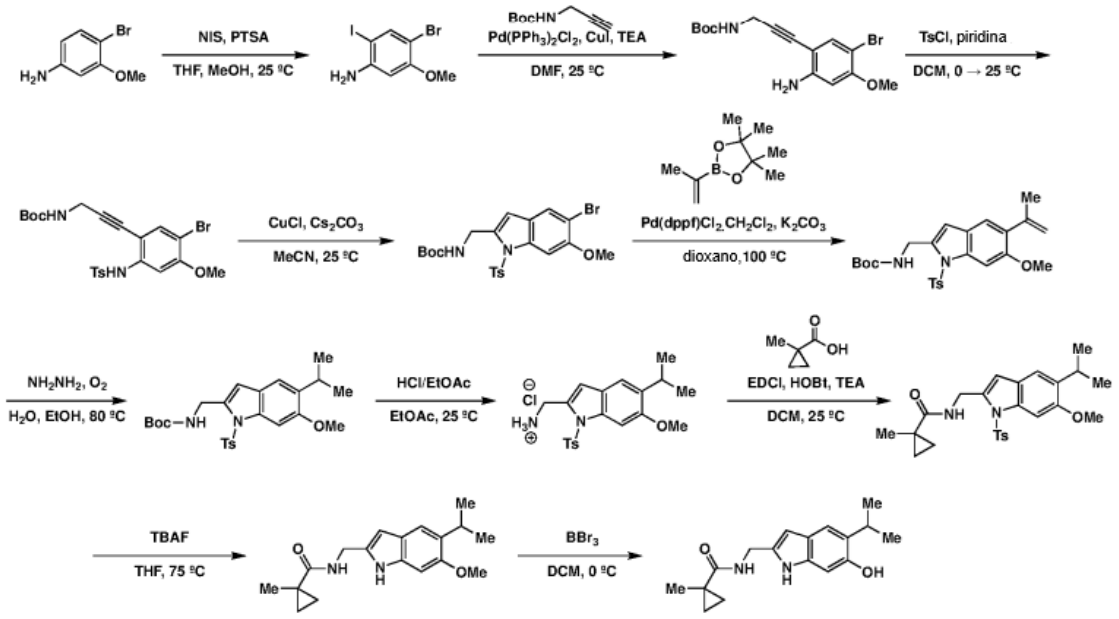
Paso 7: *N*-((5-etil-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0629] Se llevaron a cabo tres reacciones en paralelo. A una solución de *N*-((6-metoxi-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 527 µmol, 1,00 eq) en EtOAc (1 mL) se añadió Pd/C (100 mg, 528 µmol, 10% w/w, 1,00 eq) bajo N_2, luego la suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó luego en H_2 (15 psi) durante 0,5 h. Se combinaron tres reacciones y se filtraron a través de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((5-etil-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{22}N_2O_2$: 286,17; encontrado: 287,3 $[M + H]^+$.

Paso 8: *N*-((5-etil-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0630] A una solución de *N*-((5-etil-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (250 mg, 873 µmol, 1,00 eq) en DCM (3 mL) a 0 °C se añadió BBr_3 (3,49 mmol, 336 µL, 4,00 eq) gota a gota bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (5 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se ajustó a pH 8 mediante la adición de solución de $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((5-etil-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Intermedio A-18**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{20}N_2O_2$: 272,15; encontrado: 273,3 $[M + H]^+$.

Intermedio A-19



Paso 1: 4-bromo-2-yodo-5-metoxianilina

[0631] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (50,0 g, 247 mmol, 1,00 eq) en THF (250 mL) y MeOH (250 mL) se añadieron NIS (44,5 g, 198 mmol, 0,80 eq) y PTSA (42,6 g, 247 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó durante 2 h. Las dos reacciones se combinaron, se vertieron en agua (500 mL), y se agitaron durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 L). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 1 L), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 4-bromo-2-yodo-5-metoxianilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para C_7H_7BrINO: 326,88; encontrado: 327,9 $[M + H]^+$.

Paso 2: (3-(2-amino-5-fluoro-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0632] Se llevaron a cabo 2 reacciones en paralelo: a una solución de prop-2-in-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (18,0 g, 116 mmol, 1,00 eq) y 4-bromo-2-yodo-5-metoxianilina (38,0 g, 116 mmol, 1,00 eq) en DMF (400 mL) se añadieron TEA (58,6 g, 579 mmol, 80,6 mL, 5,00 eq), CuI (2,21 g, 11,6 mmol, 0,10 eq) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,00 g, 5,79 mmol, 0,05 eq) bajo N_2, después la mezcla se agitó durante 12 h. Las dos reacciones se combinaron, se vertieron en agua (400 mL), y se agitaron durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 800 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 500 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (3-(2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc.

para $C_{15}H_{19}BrN_2O_3$: 354,06; encontrado: 299,1 $[M - t\text{-}Bu]^+$

Paso 3: (3-(5-bromo-4-metoxi-2-((4-metilfenil)sulfonamido)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0633] A una mezcla de (3-(2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (48,0 g, 135 mmol, 1,00 eq) y piridina (21,4 g, 270 mmol, 21,8 mL, 2,00 eq) en DCM (480 mL) a 0 °C se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (28,3 g, 149 mmol, 1,10 eq). La mezcla se agitó luego a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (300 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con metil terc-butil éter (20 mL) para dar (3-(5-bromo-4-metoxi-2-((4-metilfenil)sulfonamido)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z: calc. para $C_{22}H_{25}BrN_2O_5S$: 508,07; encontrado: 453,1 $[M - t\text{-}Bu + H]^+$.

Paso 4: ((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0634] A una solución de (3-(5-bromo-4-metoxi-2-((4-metilfenil)sulfonamido)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (48,0 g, 94,0 mmol, 1,00 eq) en MeCN (500 mL) se añadieron CuCl (1,40 g, 14,1 mmol, 338 µL, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (4,61 g, 14,1 mmol, 0,15 eq). La mezcla se agitó a durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 L). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 1 L), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{25}BrN_2O_5S$: 508,07; encontrado: 531,0 $[M + Na]^+$.

Paso 5: ((6-metoxi-5-(prop-1-en-2-il)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0635] Una mezcla de ((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,40 g, 2,75 mmol, 1,00 eq), éster de pinacol de ácido vinilborónico (923 mg, 5,50 mmol, 2,00 eq) y K_2CO_3 (949 mg, 6,87 mmol, 2,50 eq) en dioxano (16 mL) y H_2O (4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (224 mg, 274 µmol, 0,10 eq) y luego la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h bajo N_2. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio

((6-metoxi-5-(prop-1-en-2-il)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{30}N_2O_5S$: 470,19; encontrado: 471,1 $[M + H]^+$.

Paso 6: ((5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0636] A una solución de ((6-metoxi-5-(prop-1-en-2-il)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (900 mg, 1,91 mmol, 1,00 eq) en EtOH (10 mL) se añadió $NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (3,04 g, 48,5 mmol, 2,95 mL, 80% p/p, 25,4 eq) bajo O_2 (15 psi). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{32}N_2O_5S$: 472,2; encontrado: 495,1 $[M + Na]^+$.

Paso 7: Clorhidrato de (5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0637] A una solución de ((5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (760 mg, 1,61 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (8 mL) se añadió HCl (4 M en acetato de etilo, 10 mL, 40 mmol, 24,8 eq). La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar clorhidrato de (5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanamina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{24}N_2O_3S$: 372,15; encontrado: 356,1 $[M - NH_3]^+$.

Paso 8: *N*-((5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0638] A una solución de ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (209 mg, 2,09 mmol, 1,20 eq) en DCM (8 mL) se añadieron EDCI (401 mg, 2,09 mmol, 1,20 eq) y HOBt (282 mg, 2,09 mmol, 1,20 eq). La mezcla se agitó durante 0,5 h bajo N_2, luego se añadieron en porciones TEA (529 mg, 5,24 mmol, 728 µL, 3,00 eq) y clorhidrato de (5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1H-indol-2-il)metanamina (650 mg, 1,75 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropana-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{30}N_2O_4S$: 454,19; encontrado: 455,1 $[M + H]^+$.

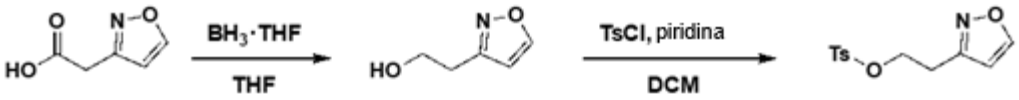
Paso 9: *N*-((5-isopropil-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0639] A una solución de *N*-((5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (630 mg, 1,39 mmol, 1,00 eq) en THF (6 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 4,16 mL, 4,16 mmol, 3,00 eq). La mezcla se calentó luego a 75 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-isopropil-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{24}N_2O_2$: 300,18; encontrado: 301,1 $[M + H]^+$.

Paso 10: *N*-((6-hidroxi-5-isopropil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0640] A una mezcla de *N*-((5-isopropil-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (340 mg, 1,13 mmol, 1,00 eq) en DCM (5 mL) a 0 °C se le añadió BBr_3 (1,42 g, 5,66 mmol, 545 µL, 5,00 eq), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó a 0 °C por la adición de $NaHCO_3$ ac. sat., luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-hidroxi-5-isopropil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Intermedio A-19**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{24}N_2O_2$: 286,17; encontrado: 287,2 $[M + H]^+$.

Intermedio A-20



Paso 1: 2-(isoxazol-3-il)etan-1-ol

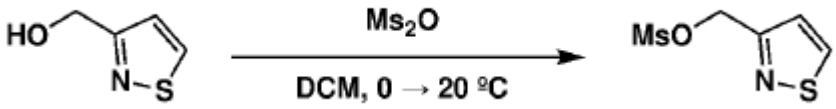
[0641] A una solución de BH_3·THF (3,90 mL, 1 M, 3,90 mmol, 2,00 eq) en THF (4 mL) se añadió ácido 2-(isoxazol-3-il)acético (248 mg, 1,95 mmol, 1,00 eq) bajo N_2, y la solución resultante se agitó durante 18 h. La reacción se concentró antes de añadir MeOH. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar 2-(isoxazol-3-il)etan-1-ol, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 4-metilbencenosulfonato de 2-(isoxazol-3-il)etilo

[0642] A una solución de 2-(isoxazol-3-il)etan-1-ol (221 mg, 1,95 mmol, 1,00 eq) en DCM (4 mL)

se añadieron piridina (198 uL, 2,34 mmol, 1,20 eq) y TsCl (409 mg, 2,15 mmol, 1,10 eq), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante adición de agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-metilbencenosulfonato de 2-(isoxazol-3-il)etilo (**Intermedio A-20**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{12}H_{13}NO_4S$: 267,1; encontrado 268,1 $[M + H]^+$.

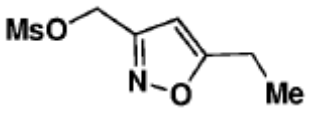
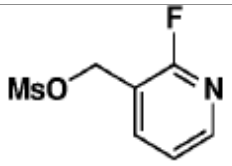
Intermedio A-21

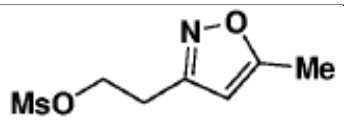
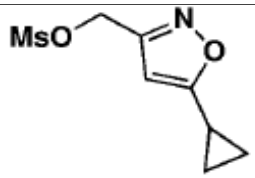
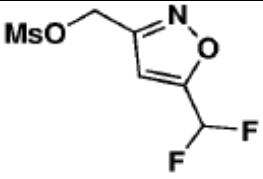
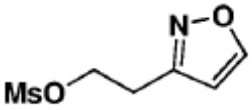


Paso 1. Isotiazol-3-ilmetil metanosulfonato

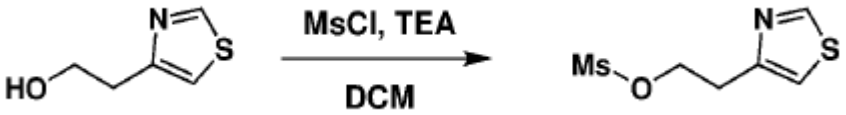
[0643] A una solución de isotiazol-3-ilmetanol (300 mg, 2,61 mmol, 1,00 eq) en DCM (10 mL) se añadió TEA (527 mg, 5,21 mmol, 2,00 eq) y Ms_2O (681 mg, 3,91 mmol, 1,50 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener metanosulfonato de isotiazol-3-ilmetilo (**Intermedio A-21**), que se usó sin purificación adicional.

[0644] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-21** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Intermedio A-21** utilizando los materiales de partida apropiados.

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
B-21-1		Metanosulfonato de (5-etilisoxazol-3-il)metilo	205,04	206,1
B-21-2		Metanosulfonato de (2-fluoropiridin-3-il)metilo	205,02	206,1
B-21-3		Metanosulfonato de 2-(5-metilisoxazol-3-il)etilo	205,04	206,1

				
B-21-4		Metanosulfonato de (5-ciclopropilisoxazol-3-il)metilo	217,04	218,1
B-21-5		Metanosulfonato de (5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metilo	227,01	228,1
B-21-6		Metanosulfonato de 2-(isoxazol-3-il)etilo	191,03	192,2

Intermedio A-22



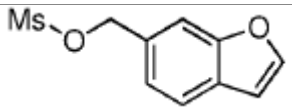
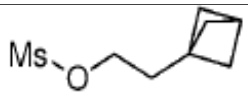
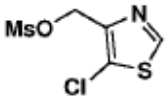
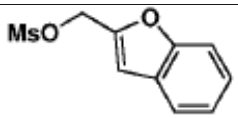
Metanosulfonato de 2-(tiazol-4-il)etilo

[0645] A una solución de 2-(tiazol-4-il)etan-1-ol (151 mg, 1,17 mmol, 1,00 eq) en DCM (3 mL) se añadieron TEA (163 µL, 1,17 mmol, 1,00 eq) y MsCl (161 mg, 1,40 mmol, 1,20 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener metanosulfonato de 2-(tiazol-4-il)etilo (**Intermedio A-22**), que se usó sin purificación adicional.

[0646] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-22** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-22 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-22

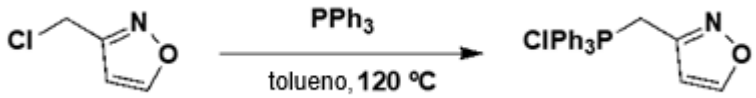
N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

B-22-1		metanosulfonato de benzofuran-6-ilmetilo	226,0	N/A*
B-22-2		Metanosulfonato de 2-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)etilo	190,1	N/A*
B-22-3		Metanosulfonato de (5-clorotiazol-4-il)metilo	226,95	N/A*
B-22-4		metanosulfonato de benzofuran-2-ilmetilo	226,03	N/A*

***No se observó ionización en LCMS**

Intermedio A-23

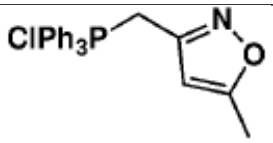
Paso 1. 3-((clorotrifenil-λ5-fosfanil)metil)isoxazol



[0647] A una solución de 3-(clorometil)isoxazol (400 mg, 3,40 mmol, 1,00 eq) en tolueno (5 mL) se añadió PPh_3 (1,21 g, 4,59 mmol, 1,35 eq). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se trituró con MTBE (5 mL) a 25 °C durante 20 min para dar 3-((clorotrifenilfosforanil)metil)isoxazol, **intermedio A-23**.

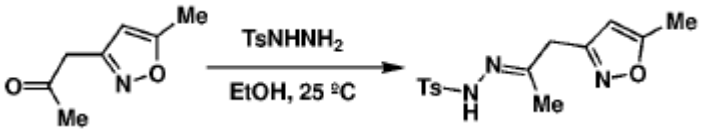
[0648] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-23** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-23 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-23

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M]^+$**
B-23-1		3-((clorotrifenil-λ5-fosfanil)metil)-	358,14	358,2

		5-metilisoxazol		

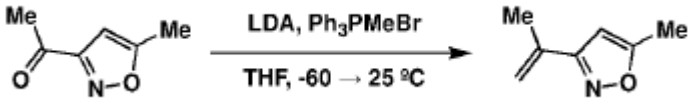
Intermedio A-24



Paso 1: 4-metil-*N*'-(1-(5-metilisoxazol-3-il) propan-2-ilideno) bencenosulfonhidrazida

[0649] A una mezcla de 1-(5-metilisoxazol-3-il) propan-2-ona (66,9 mg, 359 mmol, 1,00 eq) en EtOH (5 mL) se añadió *p*-toluenosulfonil hidrazida (50,0 mg, 359 mmol, 1,00 eq) en una porción a 25 °C bajo N_2 y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 4-metil-*N*'-(1-(5-metilisoxazol-3-il) propan-2-ilideno) bencenosulfonohidrazida, **Intermedio A-24**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{17}N_3O_3S$: 307,1; encontrado 308,1 $[M + H]^+$.

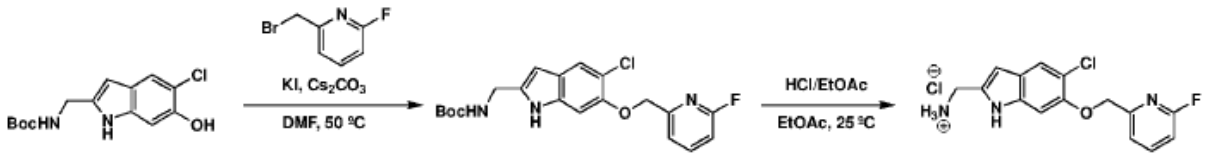
Intermedio A-25



Paso 1: 5-metil-3-(prop-1-en-2-il)isoxazol

[0650] A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (12,8 g, 35,9 mmol, 1,50 eq) en THF (100 mL) a –68 °C se añadió LDA (2 M en THF, 18,0 mL, 36,0 mmol, 1,50 eq), y la mezcla se agitó durante 1 h en una atmósfera de N_2. A continuación, se añadió 1-(5-metilisoxazol-3-il)etanona (3,00 g, 23,9 mmol, 1,00 eq) a la mezcla de reacción a –68 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó gota a gota por la adición de NH_4Cl ac. sat. (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 5-metil-3-(prop-1-en-2-il)isoxazol (**Intermedio A-25**).

Intermedio A-26



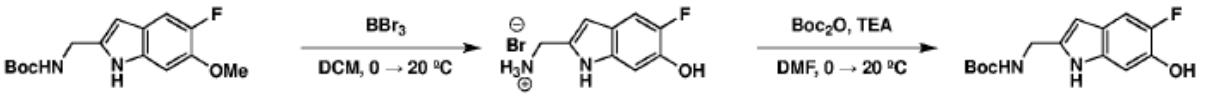
Paso 1: ((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

[0651] A una mezcla de ((5-cloro-6-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1,30 g, 4,38 mmol, 1,00 eq), 2-(bromometil)-6-fluoropiridina (832 mg, 4,38 mmol, 1,00 eq) en DMF (10mL) se añadieron KI (50,9 mg, 306 mmol, 0,07 eq) Y K_2CO_3 (605 mg, 4,38 mmol, 1,00 eq) en una sola porción a 25 °C, después la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 50 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo: LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{21}ClFN_3O_3$: 405,13; encontrado: 406,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: clorhidrato de (5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metanamina

[0652] A una solución de ((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1,50 g, 3,70 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (5 mL) se añadió HCl en acetato de etilo (4 M, 20 mL, 80 mmol) en porciones a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metanamina (**Intermedio A-26**), que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{13}ClFN_3O$: 305,07; encontrado: 289,1 $[M – NH_2]^+$.

Intermedio A-27



Paso 1: bromhidrato de 2-(aminometil)-5-fluoro-1*H*-indol-6-ol

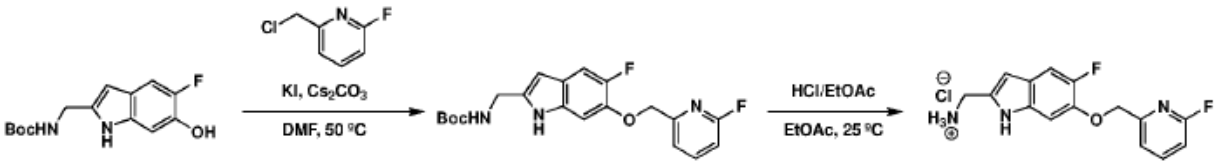
[0653] Un matraz de tres bocas de 1 L equipado con una barra agitadora se cargó con ((5-fluoro-6-metoxi-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (20,0 g, 71,3 mmol, 1,00 eq) y DCM (200 mL), la solución se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se enfrió a 0 °C,

se añadió gota a gota BBr_3 (17,1 mL, 178 mmol, 2,50 eq) bajo N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 5 h. Los sólidos precipitados se filtraron y la torta de filtración se lavó con DCM (4 x 100 mL) para eliminar el exceso de BBr_3. La torta de filtración se recogió y se trituró con MTBE (200 mL) a 20 °C durante 10 min. La mezcla se filtró una vez más y la torta de filtración se recogió para dar bromhidrato de 2-(aminometil)-5-fluoro-1*H*-indol-6-ol. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_9H_9FN_2O$: 180,07; encontrado: 164,3 $[M - NH_2]^+$.

Paso 2: ((5-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0654] A una solución de bromhidrato de 2-(aminometil)-5-fluoro-1*H*-indol-6-ol (25,0 g, 138 mmol, 1,00 eq) en DMF (250 mL) se añadieron TEA (70 mL, 502 mmol, 3,62 eq) y Boc_2O (25,5 mL, 111 mmol, 0,80 eq) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de H_2O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio A-27**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{17}FN_2O_3$: 280,12; encontrado: 281,1 $[M + H]^+$.

Intermedio A-27A



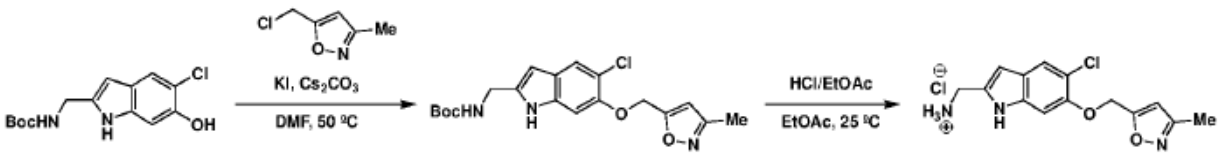
Paso 1: ((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0655] A una mezcla de ((5-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,78 mmol, 1,00 eq) y 2-(bromometil)-6-fluoro-piridina (338 mg, 1,78 mmol, 1,00 eq) en DMF (5 mL) se añadieron KI (29,5 mg, 178 mmol, 0,10 eq) y K_2CO_3 (492 mg, 3,56 mmol, 2,00 eq) en una sola porción. Luego la mezcla se purgó con N_2 3 veces, luego se calentó y se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{21}F_2N_3O_3$: 389,16; encontrado: 390,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: clorhidrato de (5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0656] A una solución de ((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 385 µmol, 1,00 eq) en EtOAc (0,5 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 2 mL, 8,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (**Intermedio A-27A**), que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{13}F_2N_3O$: 305,07; encontrado 289,10; encontrado: 273,1 $[M - NH_2]^+$.

Intermedio A-28



Paso 1: ((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

[0657] A una mezcla de ((5-cloro-6-hidroxi-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (0,50 g, 1,68 mmol, 1,00 eq) y 5-(clorometil)-3-metilisoxazol (222 mg, 1,68 mmol, 1,00 eq) en DMF (5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1,65 g, 5,05 mmol, 3,00 eq) y KI (55,9 mg, 337 µmol, 0,20 eq) en una sola porción a 20 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{22}ClN_3O_4$: 391,13: encontrado: 392,1 $[M + H]^+$.

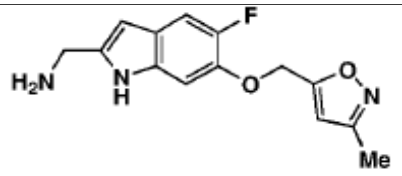
Paso 2: clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metanamina

[0658] A una solución a 0 °C de ((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,28 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (5 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 5 mL, 20,0 mmol) en porciones. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metanamina (**Intermedio A-28**) que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS

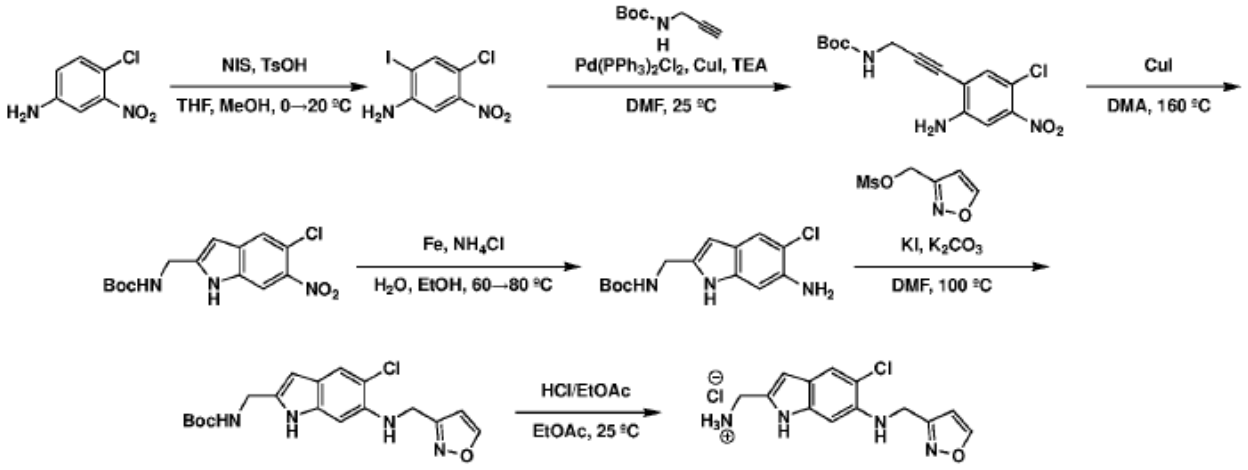
(ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{14}ClN_3O_2$: 291,08: encontrado: 275,2 $[M - NH_2]^+$.

[0659] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-28** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-28 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-28

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M]^+$**
B-28-1		(5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina	275,11	259,2 $[M - NH_2]^+$

Intermedio A-29



Paso 1: 4-cloro-2-yodo-5-nitroanilina

[0660] A una solución a 0 °C de 4-cloro-3-nitroanilina (12,5 g, 72,4 mmol, 1,00 eq) en THF (130 mL) y MeOH (130 mL) se añadieron NIS (13,0 g, 57,9 mmol, 0,80 *eq*) y PTSA monohidrato (13,8 g, 72,4 mmol, 1,00 eq) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en solución saturada ac de $Na_2S_2O_3$ (100 mL) y se agitó durante 3 min. Luego se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se

filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 4-cloro-2-yodo-5-nitroanilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_6H_4ClIN_2O_2$: 297,90: encontrado: 298,9 $[M + H]^+$.

Paso 2: (3-(2-amino-5-cloro-4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0661] A una mezcla de prop-2-in-1-ilcarbamato de terc-butilo (5,74 g, 36,9 mmol, 1,20 eq) y 4-cloro-2-yodo-5-nitro-anilina (9,20 g, 30,8 mmol, 1,00 eq) en DMF (100 mL) se añadió CuI (1,17 g, 6,16 mmol, 0,20 eq) en una porción a 25 °C. El sistema se desgasificó y luego se cargó con nitrógeno tres veces. Luego se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,16 g, 3,08 mmol, 0,10 eq) y TEA (154 mmol, 21,4 mL, 5,00 eq) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se agitó durante 3 minutos. Luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (3-(2-amino-5-cloro-4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{16}ClN_3O_4$: 325,08; encontrado: 326,2 $[M + H]^+$.

Paso 3: ((5-cloro-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0662] A una solución de (3-(2-amino-5-cloro-4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (6,40 g, 19,6 mmol, 1,00 eq) en DMA (70 mL) se añadió CuI (1,87 g, 9,82 mmol, 0,50 eq) en una porción a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 160 ºC y se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se vertió en agua (70 mL) y se agitó durante 3 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio((5-cloro-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{16}ClN_3O_4$: 325,08; encontrado: 326,2 $[M + H]^+$.

Paso 4: ((6-amino-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0663] A una solución de((5-cloro-6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (3,80 g, 11,6 mmol, 1,00 eq) en H_2O (10 mL) y EtOH (50 mL) se añadió NH_4Cl (2,50 g, 46,6 mmol, 4,00 eq) en una sola porción a 25 °C. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se añadió Fe (6,51 g, 116 mmol, 10,0 eq) en porciones. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con H_2O

(30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL).La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó en Na 2 SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-amino-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{18}ClN_3O_2$: 295,11; encontrado: 296,1 $[M + H]^+$.

Paso 5: ((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

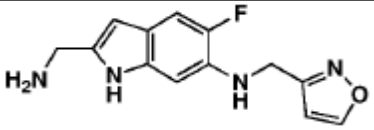
[0664] A una mezcla de ((6-amino-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,69 mmol, 1,00 eq) y metanosulfonato de isoxazol-3-ilmetilo (329 mg, 1,86 mmol, 1,10 eq) en DMF (5 mL) se añadieron KI (28,0 mg, 169 µmol, 0,10 eq) y K_2CO_3 (584 mg, 4,23 mmol, 2,50 eq). El sistema se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces. Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 100 ºC y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 20 °C, luego se inactivó mediante la adición de agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-choro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{21}ClN_4O_3$: 376,13**;** encontrado**:** 377,1 $[M + H]^+$.

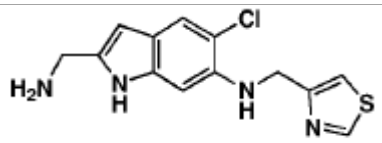
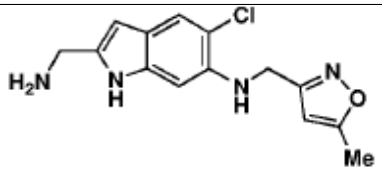
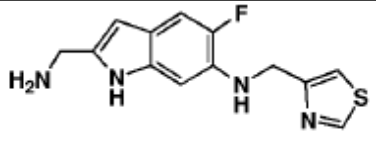
Paso 6: clorhidrato de 2-(aminometil)-5-cloro-*N*-(isoxazol-3-ilmetil)-1*H*-indol-6-amina

[0665] A una mezcla de ((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1,59 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (1 mL) se añadió HCl en EtOAc (4 M, 5 mL, 20,0 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h, luego se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 2-(aminometil)-5-cloro-*N*-(isoxazol-3-ilmetil)-1*H*-indol-6-amina (**Intermedio A-29**), que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{13}H_{13}ClN_4O$: 276,08; encontrado: 260,1 $[M – NH_2]^+$.

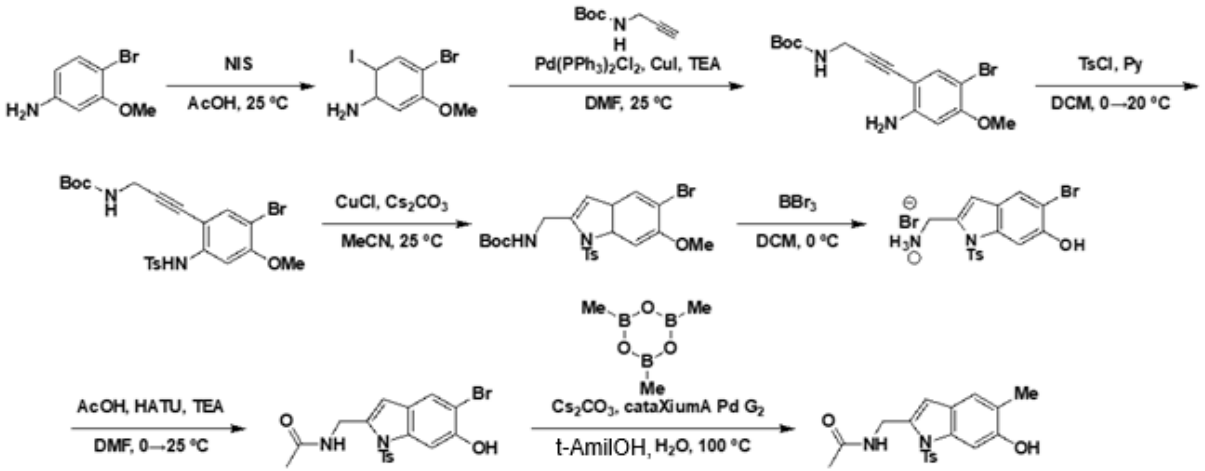
[0666] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-29** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-29 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-29

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M]^+$**
B-29-1		2-(aminometil)-5-fluoro-*N*-(isoxazol-3-	260,11	244,2 $[M – NH_2]^+$

		ilmetil)-1*H*-indol-6-amina		
B-29-2		2-(aminometil)-5-cloro-*N*-(tiazol-4-ilmetil)-1*H*-indol-6-amina	292,05	293,2
B-29-3		2-(aminometil)-5-cloro-*N*-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-indol-6-amina	290,09	291,0
B-29-4		2-(aminometil)-5-fluoro-*N*-(tiazol-4-ilmetil)-1*H*-indol-6-amina	276,08	277,1

Intermedio A-30



Paso 1: 4-bromo-2-yodo-5-metoxianilina

[0667] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina

(100 g, 494 mmol, 1,00 eq) en AcOH (500 mL) se añadió NIS (111 g, 494 mmol, 1,00 eq) en porciones a 25 °C, luego la mezcla de reacción se durante 2 h, después de lo cual se combinaron las dos mezclas de reacción. Se añadió H_2O (1 L) gota a gota a la mezcla de reacción combinada a 25 °C. Luego, la mezcla se enfrió a –5 °C y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se filtró y la torta de filtración se secó para obtener 4-bromo-2-yodo-5-metoxianilina, que se utilizó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para C_7H_7BrINO: 326,88; encontrado: 327,9 $[M + H]^+$.

Paso 2: (3-(2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0668] Se llevaron a cabo tres reacciones en paralelo. A una solución de 4-bromo-2-yodo-5-metoxianilina (102 g, 311 mmol, 1,00 eq) en DMF (300 mL) se añadieron *N*-prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (48,2 g, 311 mmol, 1,00 eq) y TEA (1,56 mol, 216 mL, 5,00 eq). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 tres veces. Luego se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4,37 g, 6,22 mmol, 0,02 eq) y CuI (5,92 g, 31,1 mmol, 0,1 eq) bajo N_2,y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. Luego las tres mezclas de reacción combinadas se combinaron, se vertieron en agua (1,5 L) y se agitaron durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió con diclorometano (200 mL) y, con agitación rápida, se añadió hexano (2000 mL) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Los sólidos resultantes se filtraron y la torta de filtración se recogió para dar (3-(2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{19}BrN_2O_3$: 354,06; encontrado: 299,2 $[M – t\text{-}Bu + H]^+$.

Paso 3: (3-(5-bromo-4-metoxi-2-((4-metilfenil)sulfonamido)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0669] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una mezcla a 0 °C de (3-(2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (100 g, 281 mmol, 1,00 eq) y piridina (563 mmol, 45,4 mL, 2,00 eq) en diclorometano (500 mL) se añadió TsCl (59,0 g, 309 mmol, 1,10 eq) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 20 °C y se agitó durante 12 h. Luego se combinaron las dos mezclas de reacción y la mezcla resultante se inactivó mediante la adición de H_2O (1 L) y se extrajo con diclorometano (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El residuo se trituró con MTBE (200 mL) a 25 °C durante 30 min, luego se filtró y la torta de filtración se recogió para dar (3-(5-bromo-4-metoxi-2-((4-metilfenil) sulfonamido) fenil) prop-2-in-1-il) carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{25}BrN_2O_5$: 508,07; encontrado: 453,0 $[M - tBu + H]^+$.

Paso 4: ((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0670] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una solución de (3-(5-bromo-4-metoxi-2-((4-metilfenil) sulfonamido) fenil) prop-2-in-1-il) carbamato de *terc*-butilo (100 g, 196 mmol, 1,00 eq) en MeCN (500 mL) se añadieron CuCl (2,92 g, 29,4 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (9,59 g, 29,4 mmol, 0,15 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. Las 2 mezclas de reacción se combinaron, se vertieron en agua helada (1 L) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 L). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 1 L), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con metil terc-butil éter (200 mL) a 20 °C durante 30 min y la mezcla se filtró. La torta de filtración se recogió y se secó a presión reducida para dar ((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil) carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{25}BrN_2O_5S$: 508,07; encontrado: 453,0 $[M - tBu + H]^+$.

Paso 5: bromhidrato de 2-(aminometil)-5-bromo-1-tosil-1*H*-indol-6-ol

[0671] A una solución a 0 ˚C de ((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (10,0 g, 19,6 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (120 mL) se añadió BBr_3 (78,5 mmol, 7,57 mL, 4,00 eq) gota a gota bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a MeOH (80 mL) gota a gota a 0 ˚C y la mezcla se dejó calentar a 20 ˚C y se agitó durante 1 h. Luego la mezcla se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con metil terc-butil éter (30 mL) a 25 ˚C durante 10 min, luego se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (10 mL) y se secó a presión reducida para obtener bromhidrato de 2-(aminometil)-5-bromo-1-tosil-1*H*-indol-6-ol. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H15BrN_2O_3S$: 394,00; encontrado: 378,0 $[M - NH_2]^+$.

Paso 6: *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

[0672] A una solución a 0 °C de AcOH (126 mg, 2,10 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 mL) se añadieron TEA (637 mg, 6,30 mmol, 3,00 eq) y HATU (878 mg, 2,31 mmol, 1,10 eq) en porciones bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió bromhidrato de 2-(aminometil)-5-bromo-1-tosil-1*H*-indol-6-ol (1,00 g, 2,10 mmol, 1,00 eq)

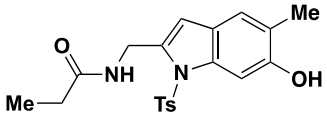
en porciones a 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H17BrN_2O_4S$: 436,01; encontrado: 437,1 $[M + H]^+$.

Paso 7: *N*-((6-hidroxi-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

[0673] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una solución de *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida (1,00 g, 2,29 mmol, 1,00 eq) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,44 g, 11,4 mmol, 5,00 eq) en 2-metil-2-butanol (5 mL) y H_2O (1 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1,49 g, 4,57 mmol, 2,00 eq) y cloro[(di(1-adamantil)-*N*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II) (305 mg, 457 µmol, 0,20 eq) bajo N_2. La mezcla resultante se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces, luego se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. Luego se combinaron las dos mezclas de reacción y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con metil *terc*-butil éter (3 mL) a 25 °C durante 10 min, luego se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (10 mL) y se secó al vacío para dar *N*-((6-hidroxi-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida (**Intermedio A-30**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}N_2O_4S$: 372,11; encontrado: 373,2 $[M + H]^+$.

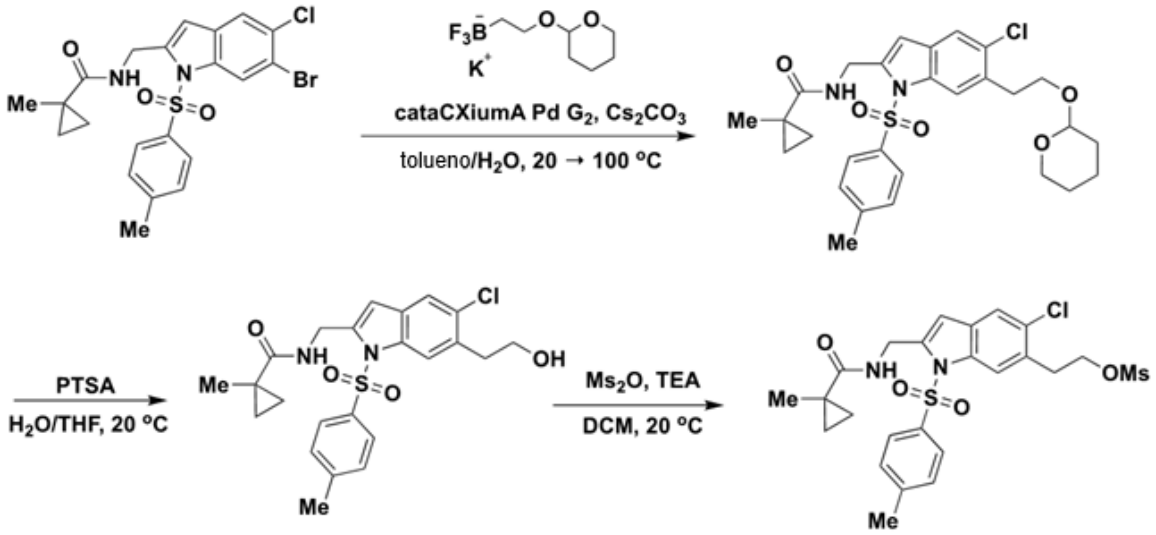
[0674] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-30** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-30 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-30

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M]^+$**
B-30-1		*N*-((6-hidroxi-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-	386,13	387,2

		il)metil)propionamida		

Intermedio A-31



Paso 1: *N*-((5-cloro-6-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0675] A una mezcla de *N*-((6-bromo-5-cloro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,00 g, 2,02 mmol, 1,00 eq) y trifluoro(2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)borato de potasio (571 mg, 2,42 mmol, 1,20 eq) en H_2O (1 mL) y tolueno (10 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1,31 g, 4,03 mmol, 2,00 eq) y [2-(2-aminofenil)fenil]-cloropaladio;bis(1-adamantil)-butilfosfano (134 mg, 201 µmol, 0,10 eq) en una porción a 20 °C bajo N_2. El sistema de reacción se desgasificó y luego se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H2O (30 mL) a 20 °C y luego se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar *N*-((5-cloro-1-(fenilsulfonil)-6-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{28}H_{33}ClN_2O_5S$: 544,18; encontrado 545,4 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-(2-hidroxietil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0676] A una mezcla de *N*-((5-cloro-6-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)-1-tosil-1*H*-indol-2-

il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (970 mg, 1,78 mmol, 1,00 eq) en THF (10 mL) y H_2O (1 mL) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (PTSA, 1,53 g, 8,90 mmol, 5,00 eq) en una sola porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H2O (10 mL) a 20 °C, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((5-cloro-6-(2-hidroxietil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{25}ClN_2O_4S$: 460,12; encontrado 461,2 $[M + H]^+$.

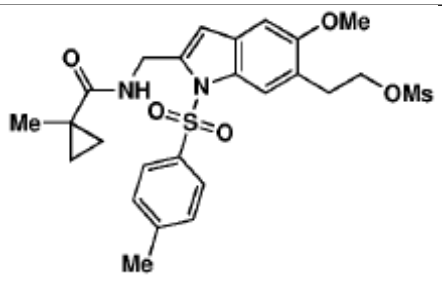
Paso 3: metanosulfonato de 2-(5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-6-il)etilo

[0677] A una mezcla de *N*-((5-cloro-6-(2-hidroxietil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (460 mg, 997 µmol, 1,00 eq) en DCM (10 mL) se añadió TEA (302 mg, 2,99 mmol, 3,00 eq) y metanosulfonato de metilsulfonilo (Ms_2O, 260 mg, 1,50 mmol, 1,50 eq) en una porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) a 20 °C, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar metanosulfonato de 2-(5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-6-il)etilo, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{27}ClN_2O_6S_2$: 538,10; encontrado 539,2 $[M + H]^+$.

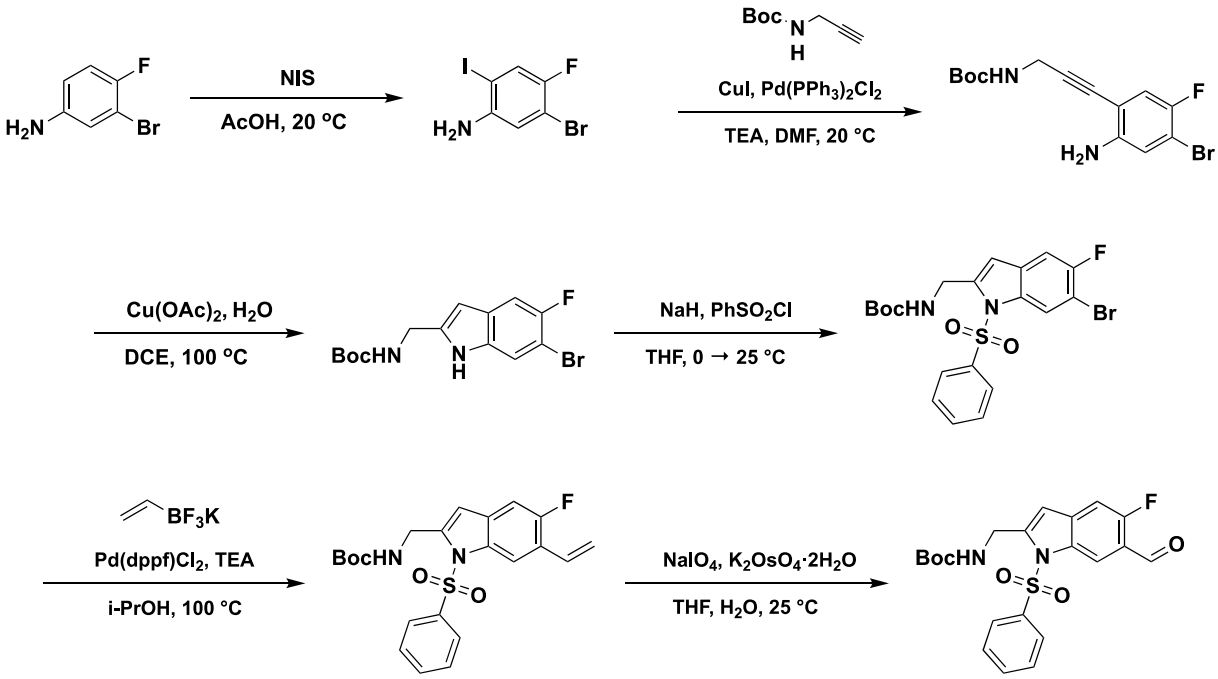
[0678] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-31** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-31 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-31

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M]^+$**

B-31-1		metanosulfonato de 2-(5-metoxi-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-6-il)etilo	534,15	535,2

Intermedio A-32



Paso 1: 5-bromo-4-fluoro-2-yodoanilina

[0679] A una solución de 3-bromo-4-fluoroanilina (45,0 g, 237 mmol, 1,00 eq) en AcOH (400 mL) se añadió NIS (53,3 g, 237 mmol, 1,00 eq) en una sola porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (500 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con éter de petróleo a 20 °C durante 15 minutos. Luego se filtró y se recogió la torta de filtración para dar 5-bromo-4-fluoro-2-yodoanilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para C_6H_4BrFIN: 314,86; encontrado: 315,9 $[M + H]^+$.

Paso 2: (3-(2-amino-4-bromo-5-fluorofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0680] A una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-2-yodoanilina (29,0 g, 91,8 mmol, 1,00 eq) y *N*-prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (15,7 g, 101 mmol, 1,10 eq) en DMF (250 mL) se añadieron TEA (46,5 g, 459 mmol, 63,9 mL, 5,00 eq), CuI (1,75 g, 9,18 mmol, 0,10 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,93 g, 2,75 mmol, 0,03 eq) en una sola porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (500 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (3-(2-amino-4-bromo-5-fluorofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{16}BrFN_2O_2$: 342,04; encontrado: 286,9 $[M - tBu + H]^+$.

Paso 3: ((6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc -*butilo*

[0681] A una solución de (3-(2-amino-4-bromo-5-fluorofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (23,3 g, 67,9 mmol, 1,00 eq) en 1,2-dicloroetano (260 mL) se añadió $Cu(OAc)_2.H_2O$ (6,78 g, 34,0 mmol, 6,78 mL, 0,50 eq) en una porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{16}BrFN_2O_2$: 342,04; encontrado: 286,9 $[M - tBu + H]^+$.

Paso 4:((6-bromo-5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-*butilo*

[0682] A una solución de NaH (2,27 g, 56,8 mmol, 60% pureza, 2,50 eq) en THF (100 mL) se añadió una solución de ((6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (7,80 g, 22,7 mmol, 1,00 eq) en THF (100 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Luego se añadió cloruro de bencenosulfonilo (5,22 g, 29,5 mmol, 1,30 eq) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó a por la adición de una solución sat. ac. de NH_4Cl (50 mL) a 0 °C, luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((6-bromo-5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para

$C_{20}H_{20}BrFN_2O_4S$: 482,03; encontrado: 383,0 $[M – Boc + H]^+$.

Paso 5: ((5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0683] Una mezcla de ((6-bromo-5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (4,00 g, 8,28 mmol, 1,00 eq), trifluoro(vinil)-λ^4-borano, sal de potasio (1,66 g, 12,4 mmol, 1,50 eq) y TEA (2,51 g, 24,8 mmol, 3,00 eq) en *i*-PrOH (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (675 mg, 827 µmol, 0,10 eq) bajo N_2. Luego, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 100 °C durante 4 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{23}FN_2O_4S$: 430,14; encontrado: 453,2 $[M + Na]^+$.

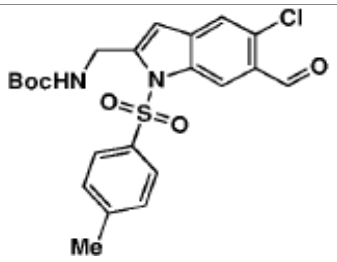
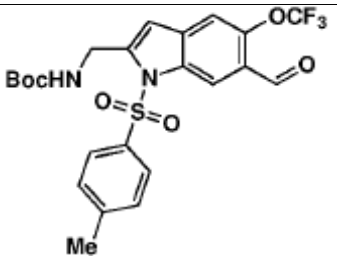
Paso 6: ((5-fluoro-6-formil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0684] A una solución de ((5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-6-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (4,00 g, 9,29 mmol, 1,00 eq) en THF (50 mL) y H_2O (10 mL) se añadieron $NaIO_4$ (7,95 g, 37,1 mmol, 4,00 eq) y osmato de potasio dihidrato (342 mg, 929 µmol, 0,10 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (50 mL), y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((5-fluoro-6-formil-1-(fenilsulfonil)-*1H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{21}FN_2O_5S$: 432,12; encontrado: 496,2 $[M+Na+MeCN]^+$.

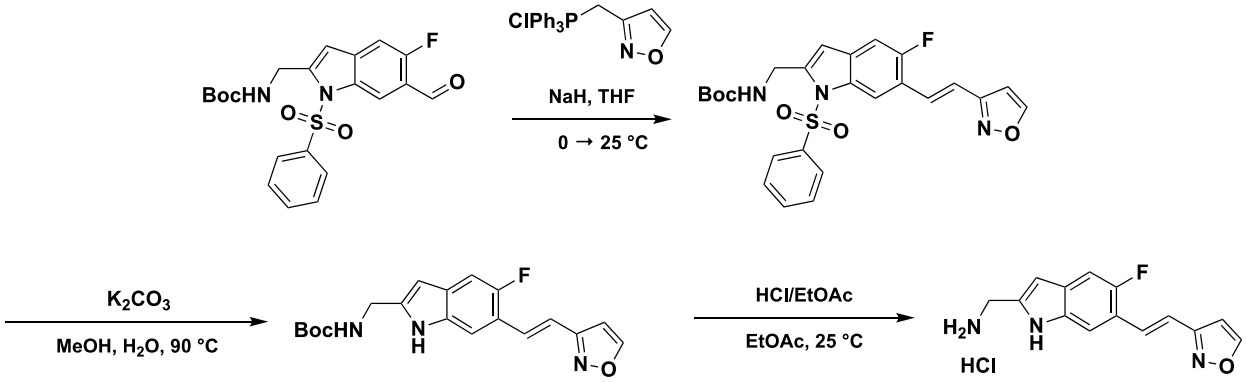
[0685] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-32** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-32 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-32

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M]^+$**

B-32-1		*((5-cloro-6-formil-1-tosil-1*H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-*butilo*	462,10	407,0 [M – *t*Bu + Na]$^+$
B-32-1		((6-formil-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc-butilo*	512,12	457,1 [M – *t*Bu + Na]$^+$

Intermedio A-33



Paso 1: (*E*)-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0686] A una solución de NaH (240 mg, 6,01 mmol, 60,0 % de pureza, 1,30 eq) en THF (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y se enfrió a 0 °C, luego se agregó cloro-(isoxazol-3-ilmetil)-trifenil-fosfano (1,76 g, 4,62 mmol, 1,00 eq) en THF (15 mL) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego se añadió gota a gota((5-fluoro-6-formil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,00 g, 4,62 mmol, 1,00 eq) en THF (18 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl

sat. ac. (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (*E*)-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{24}FN_3O_5S$: 497,14; encontrado: 498,2 $[M+H]^+$.

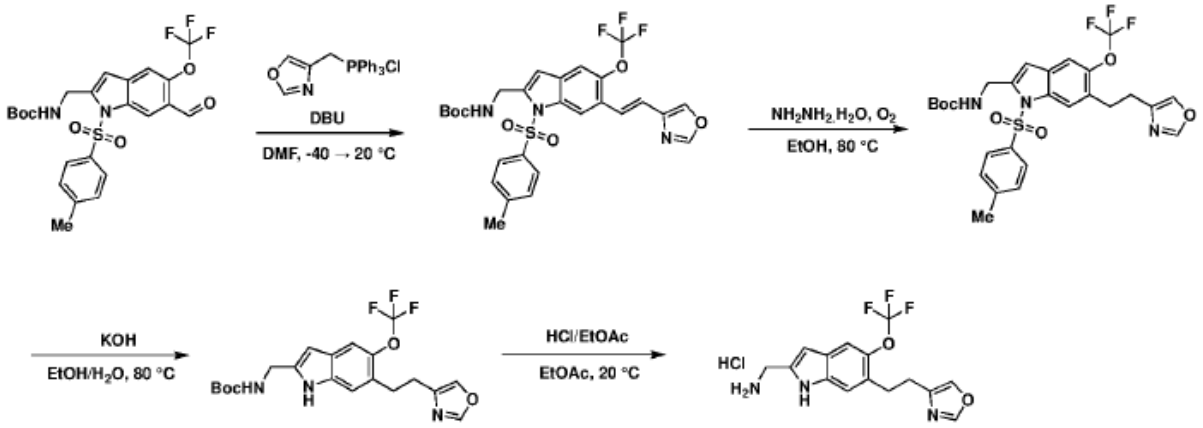
Paso 2: (*E*)-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0687] A una solución de (*E*)-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,30 g, 2,61 mmol, 1,00 eq) en MeOH (10 mL) y H_2O (2 mL) se añadió K_2CO_3 (1,08 g, 7,84 mmol, 3,00 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 90 ºC durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (*E*)-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}FN_3O_3$: 357,15; encontrado: 358,1 $[M+H]^+$.

Paso 3: Clorhidrato de (*E*)-(5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0688] A una solución de (*E*)-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (850 mg, 2,38 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (8 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M en EtOAc, 10 mL, 16,8 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida directamente para dar clorhidrato de (*E*)-(5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metanamina que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{12}FN_3O$: 257,10; encontrado: 241,1 $[M - NH_2 + H]^+$.

Intermedio A-34



Paso 1: (E)-((6-(2-(oxazol-4-il)vinil)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc -*butilo*

[0689] Una mezcla de ((6-formil-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 975 μmol, 1,00 eq), 4-((clorotrifenil-l5-fosfaneil)metil)oxazol (555 mg, 1,46 mmol, 1,50 eq) en DMF (0,5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, luego la mezcla se enfrió a –40 °C. Se añadió DBU (222 mg, 1,46 mmol, 1,50 eq) gota a gota a –40 °C, después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL), y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (*E*)-((6-(2-(oxazol-4-il)vinil)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{26}F_3N_3O_6S$: 577,15; encontrado 578,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: ((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc -*butilo*

[0690] A una solución de(*E*)-((6-(2-(oxazol-4-il)vinil)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (545 mg, 943 μmol, 1,00 eq) en EtOH (5 mL) se añadió gota a gota $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (1,31 g, 20,9 mmol, 80,0 % de pureza, 20,0 eq), después se desgasificó la mezcla y se purgó con O_2 tres veces. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 80 °C durante 3 h en una atmósfera de O_2 (15 Psi). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó para dar ((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-

1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{28}F_3N_3O_6S$: 579,17; encontrado 602,3 $[M + Na]^+$.

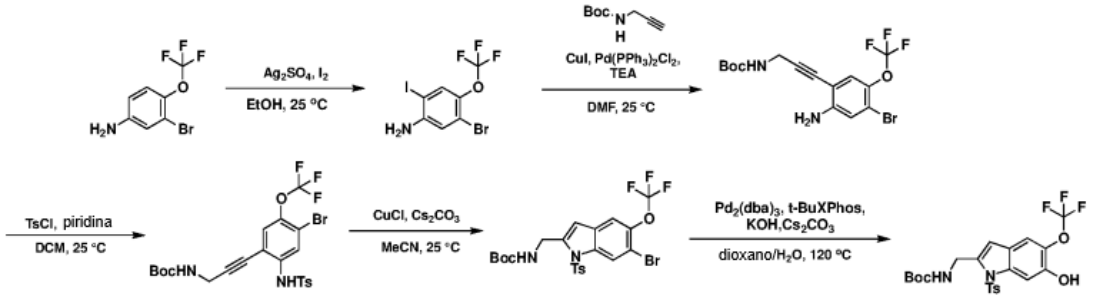
Paso 3: ((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-*butilo*

[0691] A una solución de ((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 552 µmol, 1,00 eq) en EtOH (3 mL) y H_2O (0,6 mL) se añadió KOH (155 mg, 2,76 mmol, 5,00 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 80 ºC durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de <u>*terc*-</u>butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{22}F_3N_3O_4$: 425,16; encontrado 426,1 $[M + H]^+$.

Paso 4: Clorhidrato de (6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0692] A una solución de ((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (195 mg, 458 µmol, 1,00 eq) en EtOAc (1,5 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 3 mL, 26,1 eq) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida directamente para dar clorhidrato de (6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metanaminaque se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{14}F_3N_3O_2$: 325,10; encontrado 326,0 $[M + H]^+$.

Intermedio A-35



Paso 1: 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina

[0693] A una solución de 3-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina (25,0 g, 97,6 mmol, 1,00 eq) en EtOH (250 mL) se añadieron I_2 (136 mmol, 27,5 mL, 1,40 eq) y Ag_2SO_4 (45,6 g, 146 mmol, 1,50

eq) en porciones a 25 °C, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución sat. ac. de Na_2SO_3 (200 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 150 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante columna para dar 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometoxi)anilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_7H_4BrF_3INO$: 380,85; encontrado: 381,8 $[M + H]^+$.

Paso 2: *(3-(2-amino-4-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de* terc-butilo

[0694] A una mezcla de 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometoxi)anilina (27,0 g, 70,7 mmol, 1,00 eq) y *N*-prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (10,9 g, 70,7 mmol, 1,00 eq) en DMF (300 mL) se añadió TEA (353 mmol, 49,2 mL, 5,00 eq) en una sola porción, el sistema se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego se añadieron CuI (1,35 g, 7,07 mmol, 0,10 *eq*) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,49 g, 2,12 mmol, 0,03 eq) en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (300 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (3-(2-amino-4-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{16}BrF_3N_2O_3$: 408,03; encontrado: 409,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: (3-(4-bromo-2-((4-metilfenil)sulfonamido)-5-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0695] A una solución de (3-(2-amino-4-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (11,0 g, 26,8 mmol, 1,00 eq) en DCM (110 mL) se añadió piridina (53,7 mmol, 4,34 mL, 2,00 eq) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (TsCl, 5,64 g, 29,5 mmol, 1,10 eq) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (150 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (3-(4-bromo-2-((4-metilfenil)sulfonamido)-5-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{22}BrF_3N_2O_5S$: 562,04; encontrado: 585,1 $[M + Na]^+$.

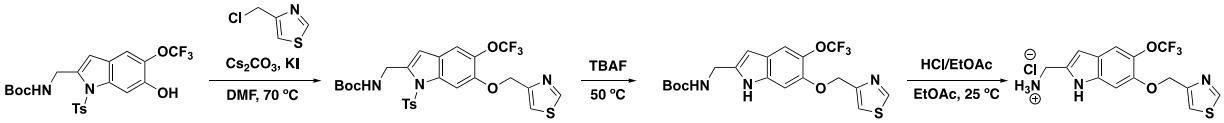
Paso 4: ((6-bromo-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-*butilo*

[0696] A una solución de (3-(4-bromo-2-((4-metilfenil)sulfonamido)-5-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (10,0 g, 17,7 mmol, 1,00 eq) en MeCN (125 mL) se añadieron CuCl (357 mg, 2,66 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (867 mg, 2,66 mmol, 0,15 eq) en una sola porción. El sistema se desgasificó y luego se cargó con N_2 tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. Se combinaron cuatro reacciones paralelas para su elaboración. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (150 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con MTBE (20 mL) a 25 °C durante 30 minutos y se filtró, y luego la torta de filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para dar ((6-bromo-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

Paso 5: ((6-hidroxi-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-*butilo*

[0697] A una solución de ((6-bromo-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,00 g, 3,55 mmol, 1,00 eq) en H_2O (4 mL) y dioxano (20 mL) se añadieron KOH (796 mg, 14,2 mmol, 4,00 eq) y Cs_2CO_3 (2,31 g, 7,10 mmol, 2,00 eq) en una sola porción. El sistema se desgasificó y luego se cargó con N_2 tres veces. Luego se agregaron t-BuXPhos (150 mg, 355 µmol, 0,10 eq) y $Pd_2(dba)_3$ (325 mg, 355 µmol, 0,10 eq). La mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 120 ºC durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((6-hidroxi-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{23}F_3N_2O_6S$: 500,12; encontrado: 445,0 $[M - tBu + H]^+$.

Intermedio A-36



Paso 1: ((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc -*butilo*

[0698] A una solución de ((6-hidroxi-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de

terc-butilo (500 mg, 999 μmol, 1,00 eq) en DMF (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (651 mg, 2,00 mmol, 2,00 eq), KI (16,5 mg, 99,9 μmol, 0,10 eq) y 4-(clorometil)tiazol (160 mg, 1,20 mmol, 1,20 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{26}F_3N_3O_6S_2$: 597,12; encontrado: 542,1 $[M - tBu + H]^+$.

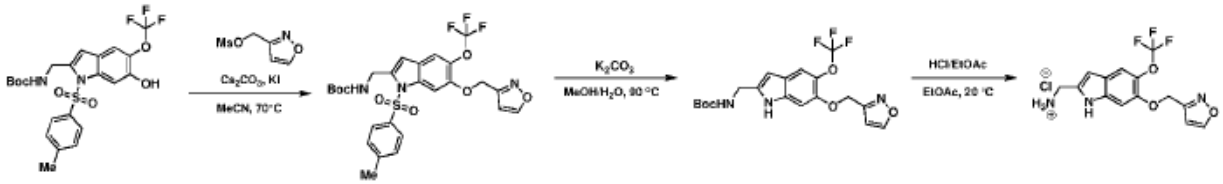
Paso 2: *terc*-butilo ((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato

[0699] Al ((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 836 μmol, 1,00 eq) se le añadió TBAF (1 M en THF, 5 mL, 5,98 eq) gota a gota a 20 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. ac. (10 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. $C_{19}H_{20}F_3N_3O_4S$: 443,11; encontrado: 444,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: (6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metanamina

[0700] A una solución de((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 902 μmol, 1,00 eq) en EtOAc (2 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 10 mL, 44,3 eq) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con EtOAc (10 ml) a 25 °C durante 30 minutos y luego se filtró; la torta de filtración se recogió para dar clorhidrato de (6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metanamina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{12}F_3N_3O_2S$: 343,06; encontrado: 344,0 $[M + H]^+$.

Intermedio A-37



Paso 1: ((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0701] A una solución de metanosulfonato de isoxazol-3-ilmetilo (212 mg, 1,20 mmol, 1,20 eq) y ((6-hidroxi-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 999 μmol, 1,00 eq) en MeCN (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (651 mg, 2,00 mmol, 2,00 eq) y KI (166 mg, 999 μmol, 1,00 eq) en una porción. La mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 70 ºC durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{26}F_3N_3O_7S$: 581,14; encontrado: 604,1 $[M + Na]^+$.

Paso 2: ((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

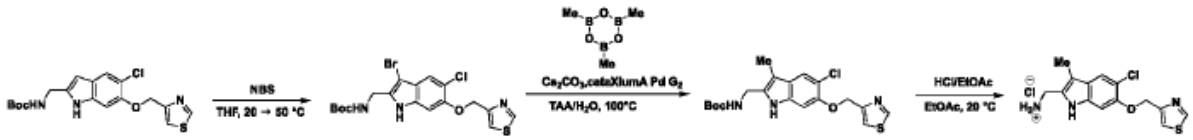
[0702] A una solución de ((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (520 mg, 894 μmol, 1,00 eq) en MeOH (9 mL) y H_2O (3 mL) se añadió K_2CO_3 (247,15 mg, 1,79 mmol, 2,00 eq) en una sola porción a 20 °C. Luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 90 ºC durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta sequedad para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}F_3N_3O_5$: 427,14; encontrado: 428,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: clorhidrato de (6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0703] A una solución de ((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (290 mg, 679 μmol, 1,00 eq) en EtOAc (5 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 4,83 mL, 28,5 eq) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina, que se utilizó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para

$C_{14}H_{13}ClF_3N_3O_3$: 327,08; encontrado: 310,9 $[M - NH_2 + H]^+$.

Intermedio A-38



Paso 1: ((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0704] A una solución de ((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,27 mmol, 1,00 eq) en THF (5 mL) se añadió NBS (237 mg, 1,33 mmol, 1,05 eq) en una porción a 20 °C, luego la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución sat. ac. $Na_2S_2O_3$ (15 mL) a 20 °C, luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ((3-bromo-5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}BrClN_3O_3S$: 471,00; encontrado 472,0 $[M + H]^+$.

Paso 2: ((5-cloro-3-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo

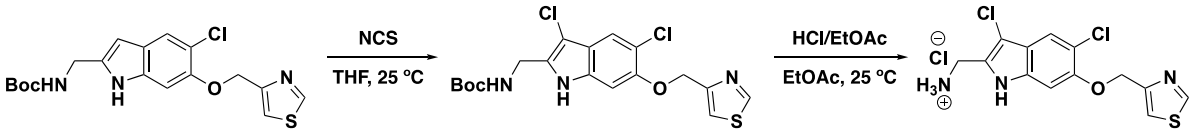
[0705] A una mezcla de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (4,86 mmol, 1,36 mL, 5,00 eq) y ((3-bromo-5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (460 mg, 972 µmol, 1,00 eq) enH_2O (1 mL) y 2-metilbutan-2-ol (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (634 mg, 1,95 mmol, 2,00 eq) en una sola porción y el sistema de reacción se desgasificó y luego se cargó con nitrógeno tres veces. Luego se añadió CataCXiumA Pd G_2 (65,0 mg, 97,3 µmol, 0,10 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 ºC y se agitó a 100 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (15 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((5-cloro-3-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato *de terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{22}ClN_3O_3S$: 407,11; encontrado 408,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: clorhidrato de (5-cloro-3-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metanamina

[0706] A una solución de ((5-cloro-3-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato

de *terc*-butilo (450 mg, 1,10 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (0,2 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 2,76 mL, 10,0 eq) en una sola porción, luego la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida directamente para dar clorhidrato de (5-cloro-3-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metanamina que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{22}ClN_3O_3S$: 307,05; encontrado 291,1 $[M - NH_2 + H]^+$.

Intermedio A-39



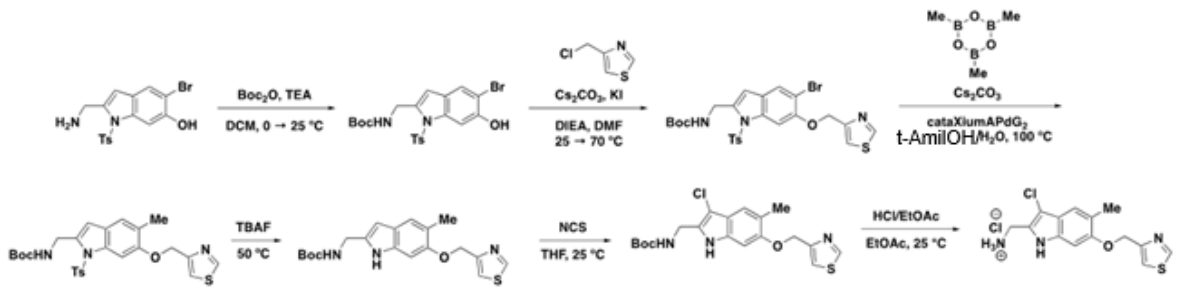
Paso 1: *terc*-butilo ((3,5-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato

[0707] A una solución de ((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 507 µmol, 1,00 eq) en THF (3 mL) se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (NCS, 101 mg, 761 µmol, 1,50 eq) en porciones a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((3,5-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (200 mg). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_3S$: 427,05; encontrado: 428,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: (3,5-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0708] A una solución de ((3,5-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-*1H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 466 µmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (2 mL) se añadió HCl/acetato de etilo (4 M, 350 µL, 3,00 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (3,5-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metanamina que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{13}H_{11}Cl_2N_3OS$: 327,00; encontrado: 311,2 $[M - NH_2 + H]^+$.

Intermedio A-40



Paso 1: ((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc -*butilo*

[0709] A una solución de 2-(aminometil)-5-bromo-1-tosil-1*H*-indol-6-ol (3,70 g, 7,77 mmol, 1,00 eq, sal HBr) en DCM (37 mL) se añadió TEA (1,18 g, 11,6 mmol, 1,50 eq) y carbonato *de terc*-butilo y *terc*-butoxicarbonilo (1,36 g, 6,22 mmol, 0,80 eq) en porciones a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 15 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{23}BrN_2O_5S$: 494,05; encontrado: 517,0 $[M + Na]^+$.

Paso 2: ((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-*butilo*

[0710] A una solución de ((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,70 g, 5,45 mmol, 1,00 eq) en DMF (27 mL) se añadió una solución de 4-(clorometil)tiazol (1,20 g, 7,09 mmol, 1,30 eq, sal HCl) y DIEA (704 mg, 5,45 mmol, 949 µL, 1,00 eq) en DMF (5 mL) gota a gota a 25 °C. Luego se añadieron KI (90,4 mg, 545 µmol, 0,10 eq) y Cs_2CO_3 (3,55 g, 10,9 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó hasta 70 ºC durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 15 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{26}BrN_3O_5S_2$: 591,05; encontrado: 536,0 $[M - t\text{Bu} + H^+]$.

Paso 3: *terc*-butilo ((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato

[0711] A una mezcla de ((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 1,69 mmol, 1,00 eq) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2,12 g, 8,44

mmol, 5,00 eq) en H_2O (4 mL) y 2-metilbutan-2-ol (20 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,10 g, 3,38 mmol, 2,00 eq). El sistema se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Se añadió CataXiumA Pd G2 (113 mg, 168 μmol, 0,100 eq), luego la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla reacción se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. $C_{26}H_{29}N_3O_5S_2$: 527,15; encontrado: 472,1 $[M - t\text{Bu} + H]^+$.

Paso 4: *terc*-butilo ((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato

[0712] Una solución de ((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,10 g, 2,08 mmol, 1,00 eq) en TBAF (1,00 M en THF, 41,7 mL, 20,0 eq) se calentó a 50 °C y durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa sat. de NH_4Cl (3 x 15 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna proporcionó ((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{23}N_3O_3S$: 373,15; encontrado: 374,1 $[M + H]^+$.

Paso 5: ((3-cloro-5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-*butilo*

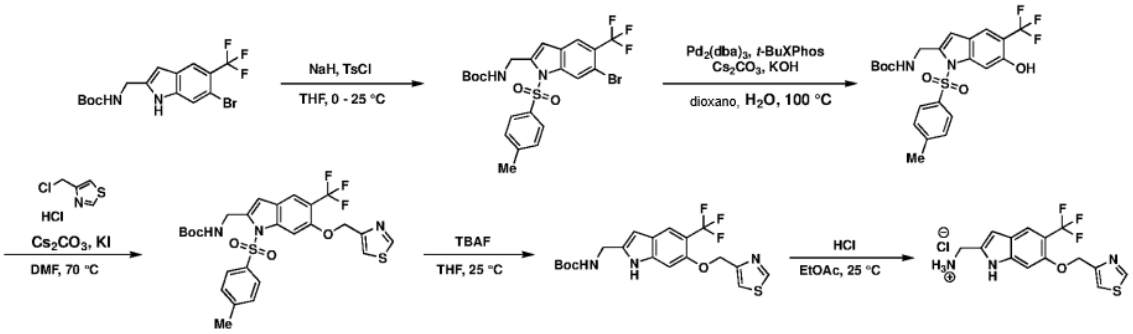
[0713] A una solución de ((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 803 μmol, 1,00 eq) en THF (3 mL) se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (NCS, 161 mg, 1,20 mmol, 1,50 eq) en porciones a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna proporcionó ((3-cloro-5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{22}ClN_3O_3S$: 407,11; encontrado: 408,3 $[M + H]^+$.

Paso 6: clorhidrato de (3-cloro-5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0714] A una solución de ((3-cloro-5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 441 μmol, 1,00 eq) en EtOAc (0,50 mL) se añadió HCl (4,00 M en EtOAc, 2,00 mL, 18,1 eq) en porciones, luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (3-cloro-5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{14}ClN_3OS$: 307,05; encontrado: 291,2 [M – NH_2]$^+$.

Intermedio A-41



Paso 1: ((6-bromo-1-tosil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0715] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una solución de ((6-bromo-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,50 g, 3,81 mmol, 1,00 eq) en THF (15 mL) a 0 °C se añadió NaH (305 mg, 7,63 mmol, 2,00 eq) en porciones. Después de 30 min a 0 °C se añadió en porciones cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (872 mg, 4,58 mmol, 1,20 eq). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 25 °C. Después de 30 minutos se combinaron las dos reacciones. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) a 0 °C. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La trituración con éter de petróleo (20 mL) a 25 °C durante 30 min seguida de filtración dio ((6-bromo-1-tosil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *ter*c-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{22}BrF_3N_2O_4S$: 546,0; encontrado: 430,1 [M – NHBoc]$^+$.

Paso 2: *terc*-butilo ((6-hidroxi-1-tosil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato

[0716] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una solución de ((6-bromo-1-tosil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,60 g, 2,92 mmol, 1,00 eq) en H_2O (3,6 mL) y dioxano (18 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,90 g, 5,85 mmol, 2,00 eq), KOH (655 mg, 11,6 mmol, 4,00 eq), Pd_2 $(dba)_3$ (267 mg, 292 μmol, 0,10 eq) y diterc-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (124 mg, 292 μmol, 0,10 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces y luego se calentó a 100 °C. Después de 2 h, las dos reacciones se enfriaron a 25 °C y se combinaron para su procesamiento. La mezcla de reacción se inactivó con

H_2O (20 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron en Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-hidroxi-1-tosil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{23}F_3N_2O_5S$: 484,1; encontrado: 368,1 $[M - NHBoc]^+$.

Paso 3: ((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0717] A una solución de*N*-[[6-hidroxi-1-(p-tolilsulfonil)-5-(trifluorometil)indol-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (270 mg, 557 μmol, 1,00 eq) en DMF (3,00 mL) se añadieron 4-(clorometil)tiazol (113 mg, 668 μmol, 1,20 eq, HCl), KI (6,48 mg, 39,0 μmol, 0,07 eq) y Cs_2CO_3 (363 mg, 1,11 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 1 h la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (5 mL) a 25 °C. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa proporcionó *N*-[[1-(p-tolilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)indol-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo . LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{26}F_3N_3O_5S_2$: 581,1; encontrado: 582,3 $[M + H]^+$.

Paso 4: ((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

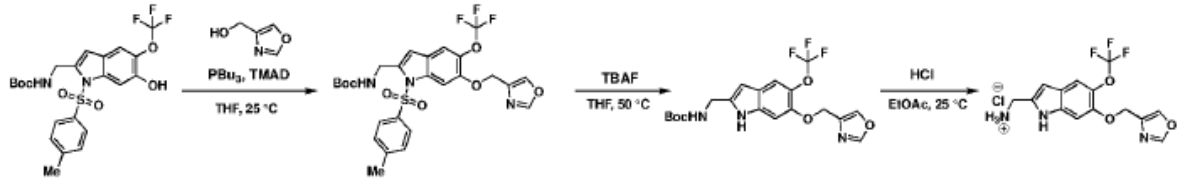
[0718] A una solución de *N*-[[1-(p-tolilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)indol-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 343 μmol, 1,00 eq) en THF (2,00 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 3,44 mL, 10,0 eq) en porciones a 25 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (5 mL). Después de 2 minutos, la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-[[6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}F_3N_3O_3S$: 427,1; encontrado: 428,2 $[M + H]^+$.

Paso 5: Clorhidrato de (6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0719] A una solución de *N*-[[6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (110 mg, 257 μmol, 1,00 eq) en EtOAc (2,00 mL) se añadió HCl en acetato de etilo (4 M, 10 mL, 155 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante

1 h. La mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida para dar clorhidrato de [6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metanamina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{12}F_3N_3OS$: 327,1; encontrado: 328,0 $[M + H]^+$.

Intermedio A-42



Paso 1: ((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0720] A una solución de *N*-[[6-hidroxi-1-(p-tolilsulfonil)-5-(trifluorometoxi)indol-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (700 mg, 1,40 mmol, 1,00 eq) en THF (10 mL) se añadió oxazol-4-ilmetanol (138 mg, 1,40 mmol, 1,00 eq), (3E)-3-(dimetilcarbamoilimino)-1,1-dimetilurea (TMAD, 722 mg, 4,20 mmol, 3,00 eq) y tributilfosfina (848 mg, 4,20 mmol, 1,04 mL, 3,00 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) a 25 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 30 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{26}F_3N_3O_7S$: 581,14; encontrado: 604,2 $[M + Na]^+$.

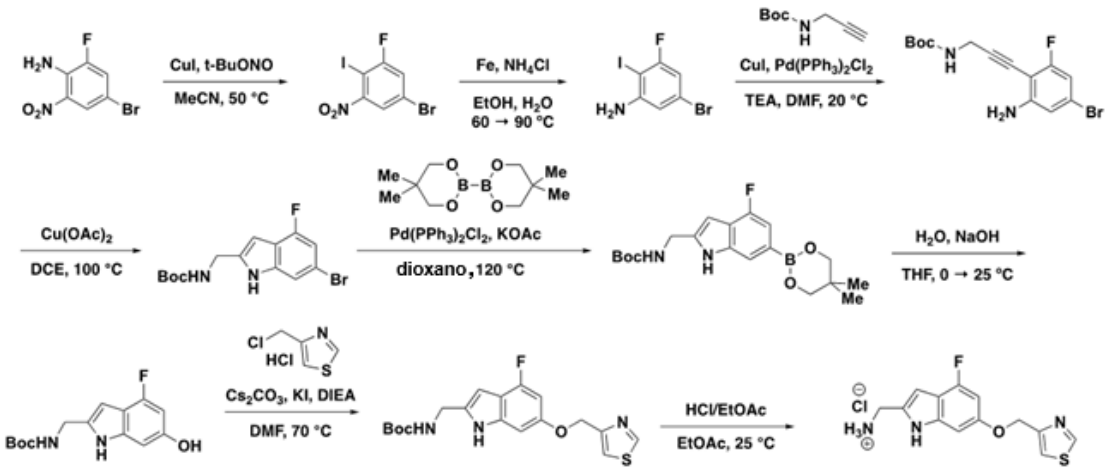
Paso 2: ((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0721] A una solución de ((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 515 μmol, 1,00 eq) en THF (1 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 2,58 mL, 5,00 eq) en porciones a 25 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 50 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en de gel de sílice dio ((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}F_3N_3O_5$: 427,14; encontrado: 428,2 $[M + H]^+$.

Paso 3: clorhidrato de (6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0722] A una solución de ((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 467 μmol, 1,00 eq) en EtOAc (1,5 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 10 mL, 85,4 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La concentración a presión reducida proporcionó clorhidrato de [6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il]metanamina, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{12}F_3N_3O_3$: 327,08; encontrado: 311,0 $[M - NH_2]^+$.

Intermedio A-43



Paso 1: 5-bromo-1-fluoro-2-yodo-3-nitrobenceno

[0723] A una solución de 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (5,00 g, 21,2 mmol, 1,00 eq) en MeCN (5 mL) se añadió CuI (6,08 g, 31,9 mmol, 1,50 eq) y nitrito de *terc*-butilo (3,29 g, 31,9 mmol, 1,50 eq) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, luego se calentó a 50 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 5-bromo-1-fluoro-2-yodo-3-nitrobenceno.

Paso 2: 5-bromo-3-fluoro-2-yodoanilina

[0724] A una solución de 5-bromo-1-fluoro-2-yodo-3-nitrobenceno (4,00 g, 11,5 mmol, 1,00 eq) en EtOH (40 mL) y H_2O (10 mL) se añadió NH_4Cl (2,47 g, 46,2 mmol, 4,00 eq) a 20 °C antes de calentarla a 60 °C. Luego, se añadió Fe (6,46 g, 115 mmol, 10,0 eq) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h bajo atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura

ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se recogió y se diluyó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 5-bromo-3-fluoro-2-yodoanilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para C_6H_4BrFIN: 314,86; encontrado: 315,9 $[M + H]^+$.

Paso 3: (3-(2-amino-4-bromo-6-fluorofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0725] A una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-yodoanilina (6,50 g, 20,5 mmol, 1,00 eq) y *N*-prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (4,79 g, 30,8 mmol, 1,50 eq) en DMF (65 mL) se añadió TEA (10,4 g, 102 mmol, 5,00 eq). La mezcla resultante se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Luego, se añadieron CuI (783 mg, 4,12 mmol, 0,20 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,44 g, 2,06 mmol, 0,10 eq) a 20 °C bajo N_2, la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió H_2O (10 mL) para inactivar la reacción antes de extraerla con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (3-(2-amino-4-bromo-6-fluorofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (4,50 g). LC-MS (ESI) m/z calc. $C_{14}H_{16}BrFN_2O_2$: 342,04; encontrado: 287,0 $[M – tBu + H]^+$.

Paso 4: *((6-bromo-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de* terc-butilo

[0726] A una solución de (3-(2-amino-4-bromo-6-fluorofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (2,30 g, 6,70 mmol, 1,00 eq) en 1,2-dicloroetano (23 mL) se añadió $Cu(OAc)_2$ (608 mg, 3,35 mmol, 0,50 eq). Luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar ((6-bromo-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{16}BrFN_2O_2$: 342,04; encontrado: 287,0 $[M – tBu + H]^+$.

Paso 5: ((6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0727] A una solución de ((6-bromo-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,00 g, 5,83 mmol, 1,00 eq) en dioxano (20 mL) se añadió 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (3,95 g, 17,4 mmol, 3,00 eq) y KOAc (1,26 g, 12,8 mmol, 2,20 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces antes de añadir $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (818 mg, 1,17 mmol, 0,20 eq). La mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 120 ºC durante 2

horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

Paso 6: *((4-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de* terc*-butilo*

[0728] A una mezcla de *N*-((6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (2,10 g, 5,58 mmol, 1,00 eq) y NaOH (446 mg, 11,2 mmol, 2,00 eq) en THF (20 mL) se añadió H_2O_2 (6,33 g, 55,8 mmol, 30% de pureza, 10,0 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de $Na_2S_2O_3$ ac. sat. (30 mL), luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 25 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((4-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{17}FN_2O_3$: 280,12; encontrado: 281,1 $[M + H]^+$.

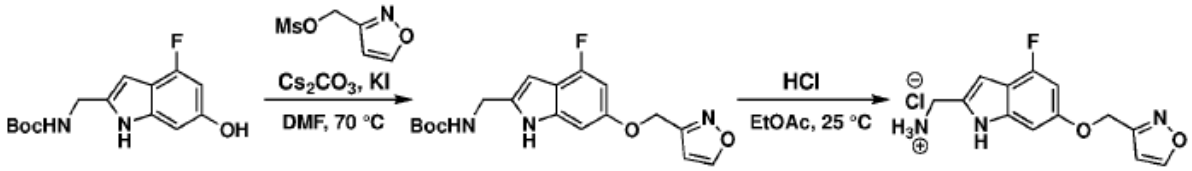
Paso 7: *((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de* terc*-butilo*

[0729] A una mezcla de *N*-((4-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq), 4-(clorometil)tiazol (242 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq, HCl) y DIEA (184 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq) en DMF (5 mL) se añadió Cs_2CO_3 (930 mg, 2,85 mmol, 2,00 eq) y KI (118 mg, 713 μmol, 0,50 eq), la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla reacción se vertió en agua (15 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{20}FN_3O_3S$: 377,12; encontrado: 378,1 $[M + H]^+$.

Paso 8: Clorhidrato de (4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0730] A una solución de *N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (370 mg, 980 μmol, 1,00 eq) en EtOAc (0,5 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M en EtOAc, 10,5 mL, 43,0 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de [4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metanamina (300 mg), que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{13}H_{12}FN_3OS$: 277,07; encontrado: 261,0 $[M – NH_2]^+$.

Intermedio A-44



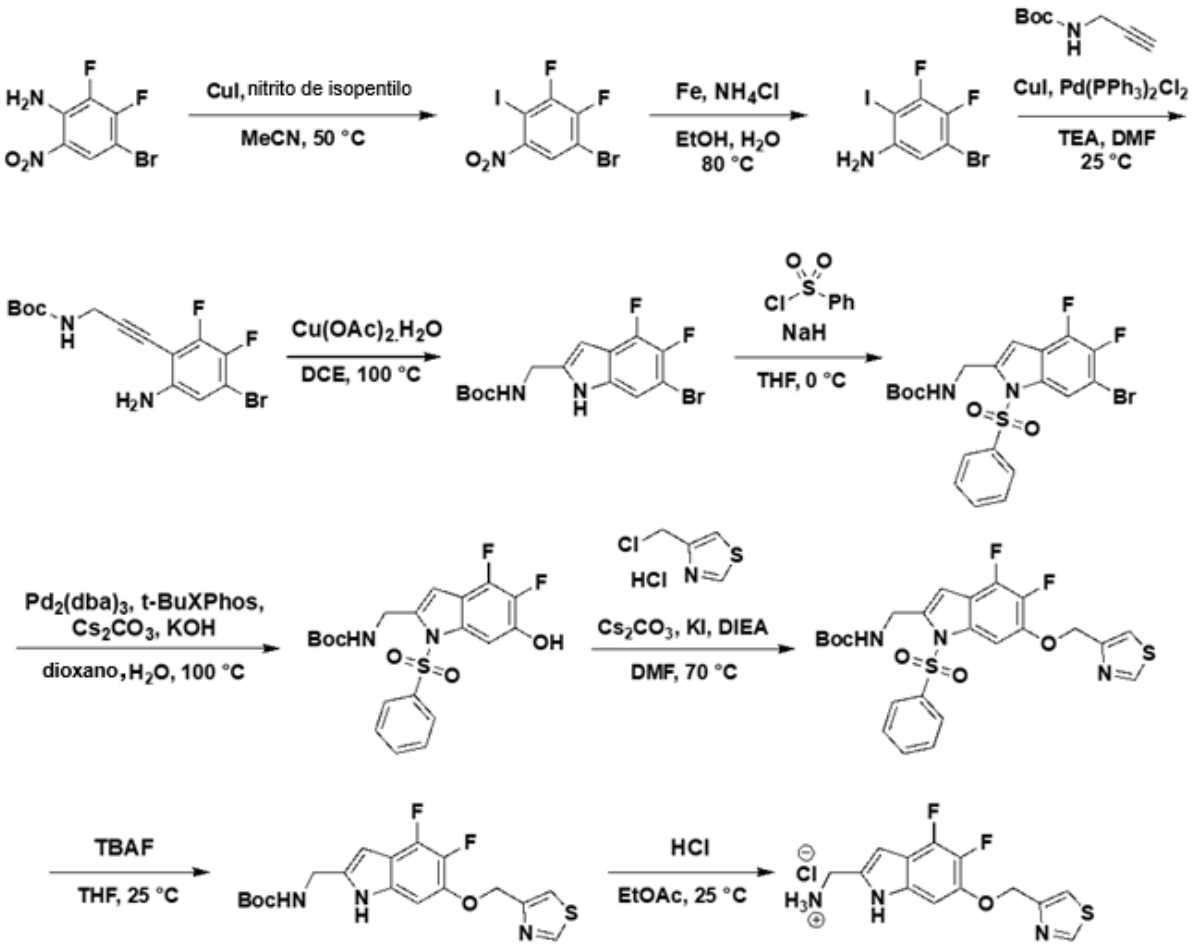
Paso 1: ((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0731] A una mezcla de ((4-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (660 mg, 1,88 mmol, 1,00 eq) y metanosulfonato de isoxazol-3-ilmetilo (400 mg, 2,26 mmol, 1,20 eq) en DMF (7 mL) se añadió KI (469 mg, 2,83 mmol, 1,50 eq) y Cs_2CO_3 (1,84 g, 5,65 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con H_2O (15 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{20}FN_3O_4$: 361,14; encontrado: 362,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: Clorhidrato de (4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0732] A una solución de ((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (380 mg, 1,05 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (1 mL) se añadió HCl (4,00 M en EtOAc, 2 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La concentración de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó clorhidrato de (4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{13}H_{12}FN_3O_2$: 261,09; encontrado: 245,0 $[M - NH_2]^+$.

Intermedio A-45



Paso 1: 1-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-5-nitrobenceno

[0733] A una suspensión de 4-bromo-2,3-difluoro-6-nitro-anilina (10,0 g, 39,5 mmol, 1,00 eq) en MeCN (100 mL) se añadió CuI (11,2 g, 59,2 mmol, 1,50 eq) y nitrito de isopentilo (59,2 mmol, 7,98 mL, 1,50 eq). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó bajo una atmósfera de N_2 durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (100 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 80 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 1-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-5-nitrobenceno.

Paso 2: 5-bromo-3,4-difluoro-2-yodoanilina

[0734] A una solución de 1-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-5-nitrobenceno (7,00 g, 19,2 mmol, 1,00 eq) en EtOH (70,0 mL) y H_2O (10,0 mL) se añadió NH_4Cl (4,12 g, 76,9 mmol, 4,00 eq) y la mezcla

de reacción se calentó a 80 °C y se agitó. Se añadió Fe (10,7 g, 192 mmol, 10 eq) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (5 x 50 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 5-bromo-3,4-difluoro-2-yodoanilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_6H_3BrF_2IN$: 332,85; encontrado 333,8 $[M + H]^+$.

Paso 3: (3-(6-amino-4-bromo-2,3-difluorofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0735] Una mezcla de 5-bromo-3,4-difluoro-2-yodoanilina (3,50 g, 10,4 mmol, 1,00 eq), *N*-prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (2,44 g, 15,7 mmol, 1,50 eq) y TEA (52,4 mmol, 7,29 mL, 5,00 eq) en DMF (35,0 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, luego se añadieron CuI (399 mg, 2,10 mmol, 0,20 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (735 mg, 1,05 mmol, 0,10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (5 x 50 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (3-(6-amino-4-bromo-2,3-difluorofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{15}BrF_2N_2O_2$: 360,03; encontrado 304,9 $[M – tBu + 2H]^+$.

Paso 4: ((6-bromo-4,5-difluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0736] A una solución de (3-(6-amino-4-bromo-2,3-difluorofenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (2,20 g, 6,09 mmol, 1,00 eq) en 1,1-dicloroetano (22,0 mL) se añadió $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (608 mg, 3,05 mmol, 0,50 eq) en una porción. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-bromo-4,5-difluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{15}BrF_2N_2O_2$: 360,03; encontrado 304,9 $[M – tBu + 2H]^+$.

Paso 5: ((6-bromo-4,5-difluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0737] A una solución de ((6-bromo-4,5-difluoro-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,77 mmol, 1,00 eq) en THF (1,00 mL) enfriada a 0 °C se añadió NaH (221 mg, 5,54 mmol, 60% p/p, 2,00 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h en atmósfera de N_2. Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (586 mg, 3,32 mmol, 1,20 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición de agua (20 mL), y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo

con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-bromo-4,5-difluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{19}BrF_2N_2O_4S$: 500,02; encontrado 523,0 $[M + Na]^+$.

Paso 6: ((4,5-difluoro-6-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il) metil)carbamato de *terc*-butilo

[0738] A una mezcla de ((6-bromo-4,5-difluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (800 mg, 1,60 mmol, 1,00 eq) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1,04 g, 3,19 mmol, 2,00 eq) y KOH (358 mg, 6,38 mmol, 4,00 eq) en una sola porción, después la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio ($Pd_2(dba)_3$, 146 mg, 159 μmol, 0,1 eq) y diterc-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (*t*-BuXPhos, 67,7 mg, 159 μmol, 0,1 eq) en una sola porción, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio((4,5-difluoro-6-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil) carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{20}F_2N_2O_5S$: 438,11; encontrado 461,1 $[M + Na]^+$.

Paso 7: ((4,5-difluoro-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo

[0739] A una mezcla de clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (107 mg, 629 μmol, 1,20 eq, sal HCl) y ((4,5-difluoro-6-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 524 μmol, 1,00 eq) en DMF (2 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (170mg, 524 μmol, 1,00 eq), DIEA (1,05 mmol, 182 μL, 2,00 eq) y KI (6,10 mg, 36,7 μmol, 0,07 eq) en una porción. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de verterla en agua (10 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio ((4,5-difluoro-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{23}F_2N_3O_5S_2$: 535,10; encontrado 558,2 $[M + Na]^+$.

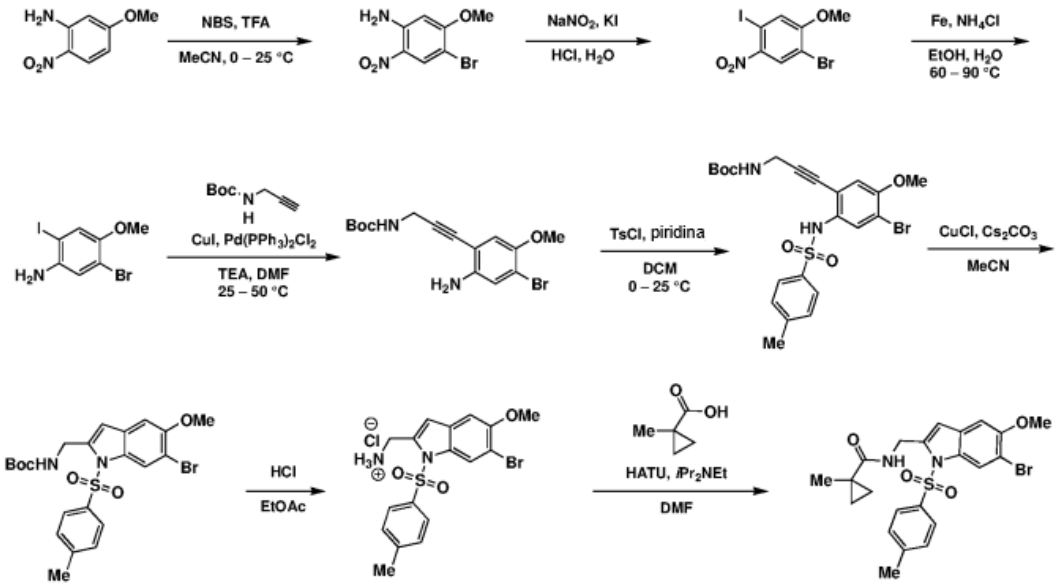
Paso 8: ((4,5-difluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0740] A una solución de ((4,5-difluoro-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (220 mg, 410 μmol, 1,00 eq) en THF (2 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 4,11 mL, 10,0 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa sat. de NH_4Cl (5 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4anhidro y se filtró. La concentración a presión reducida proporcionó ((4,5-difluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato *de terc*-butilo, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}F_2N_3O_3S$: 395,11; encontrado 396,1 $[M + H]^+$.

Paso 9: clorhidrato de (4,5-difluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metanamina

[0741] A una solución de ((4,5-difluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 379 μmol, 1,00 eq) en EtOAc (2 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 20 mL, 210 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La concentración de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó clorhidrato de (4,5-difluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metanamina, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{13}H_{11}F_2N_3OS$: 295,06; encontrado 317,9 $[M + Na]^+$.

Intermedio A-46



Paso 1: 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina

[0742] A una solución de 5-metoxi-2-nitroanilina (6,20 g, 36,9 mmol, 1,00 eq) en MeCN (90 mL)

se añadieron NBS (6,56 g, 36,9 mmol, 1,00 eq) y TFA (4,20 g, 36,9 mmol, 1,00 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 25 °C. Después de 16 h, se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna proporcionó 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_7H_7BrN_2O_3$: 245,96; encontrado: 246,9 $[M + H]^+$.

Paso 2: ácido 5-bromo-6-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

[0743] A una solución de 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina (7,15 g, 28,9 mmol, 1,00 eq) en HCl (12 M acuoso, 73,0 mL, 30,2 eq) se añadieron $NaNO_2$ (2,60 g, 37,6 mmol, 1,30 eq) y H_2O (37,5 mL) a 0 °C. Luego se añadió gota a gota una solución de KI (14,4 g, 86,8 mmol, 3,00 eq) en H_2O (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 25 °C. Después de 6 h, se añadió agua (120 mL) y se ajustó a pH = 8 mediante la adición de NaOH acuoso (4 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 60 mL), se secaron enNa_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 1-bromo-4-yodo-2-metoxi-5-nitrobenceno.

Paso 3: 5-bromo-2-yodo-4-metoxianilina

[0744] A una solución de 1-bromo-4-yodo-2-metoxi-5-nitrobenceno (8,40 g, 23,5 mmol, 1,00 eq) en EtOH (100 mL) y H_2O (25 mL) se añadieron Fe (3,93 g, 70,4 mmol, 3,00 eq) y NH_4Cl (6,28 g, 117 mmol, 5,00 eq) a 60 °C. Luego la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 5-bromo-2-iodo-4-metoxianiline. LC-MS (ESI) m/z calc. para C_7H_7BrINO: 326,88; encontrado: 327,9 $[M + H]^+$.

Paso 4: (3-(2-amino-4-bromo-5-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc-butilo*

[0745] A una solución de 5-bromo-2-yodo-4-metoxianilina (8,49 g, 25,9 mmol, 1,00 eq) y *N*-prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (6,03 g, 38,9 mmol, 1,50 eq) en DMF (250 mL) se añadieron CuI (0,99 g, 5,2 mmol. 0,2 eq), TEA (13,1 g, 130 mmol, 5 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,82 g, 2,59 mmol, 0,10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (200 ml). Luego la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron en

Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio (3-(2-amino-4-bromo-5-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{19}BrN_2O_3$: 354,06; encontrado: 299,1 $[M - t\text{Bu} + H]^+$.

Paso 5: (3-(4-bromo-5-metoxi-2-((4-metilfenil)sulfonamido)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0746] A una mezcla de (3-(2-amino-4-bromo-5-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (7,25 g, 20,4 mmol, 1,00 eq) y piridina (3,23 g, 40,8 mmol, 2,00 eq) en DCM (75 mL) se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (4,28 g, 22,5 mmol, 1,10 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía dio (3-(4-bromo-5-metoxi-2-((4-metilfenil)sulfonamido)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo.

Paso 6: ((6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0747] A una solución de(3-(4-bromo-5-metoxi-2-((4-metilfenil) sulfonamido) fenil) prop-2-in-1-il) carbamato de *terc*-butilo(13,0 g, 25,5 mmol, 1,00 eq) en MeCN (130 mL) se añadieron CuCl (0,38 g, 3,83 mmol, 0,15 eq) y Cs_2CO_3 (1,25 g, 3,83 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (400 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{25}BrN_2O_5S$: 508,07; encontrado: 453,1 $[M - t\text{Bu} + H]^+$.

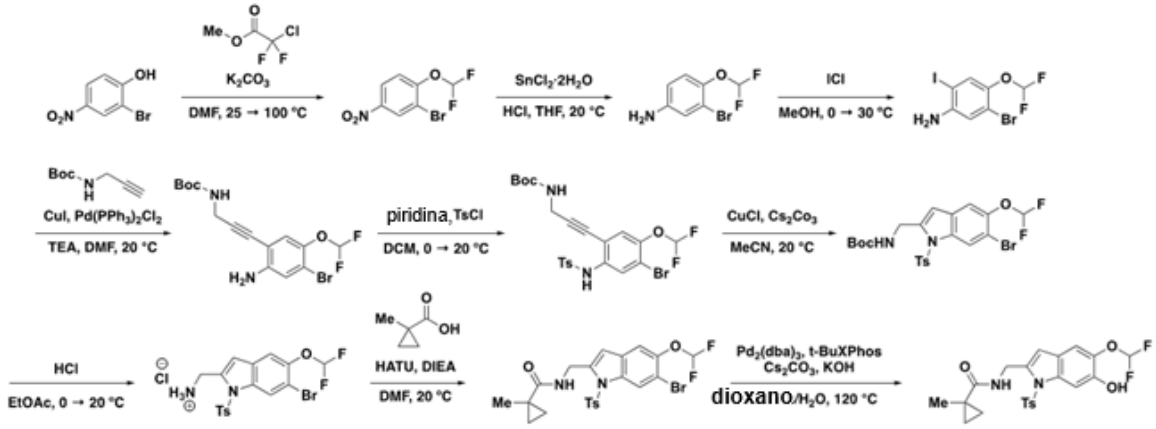
Paso 7: (6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1H-indol-2-il)metanamina

[0748] A una solución de((6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (5,8 g, 11,3 mmol, 1,00 eq) en EtOAc se añadió HCl (4 M en EtOAc, 50 mL, 17,5 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanamina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{17}BrN_2O_3S$: 408,1; encontrado: 391,9 $[M - NH_2 + H]^+$.

Paso 8: N-((6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0749] A una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (1,37 g, 13,6 mmol, 1,20 eq) en DMF (50 mL) se añadió HATU (6,50 g, 17,1 mmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadieron DIPEA (5,89 g, 45,5 mmol, 4,00 eq) y clorhidrato de (6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1H-indol-2-il)metanamina (5,08 g, 11,4 mmol, 1,00 eq) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{23}BrN_2O_4S$: 490,06; encontrado: 493,1 $[M + H]^+$.

Intermedio A-47



Paso 1: 2-bromo-1-(difluorometoxi)-4-nitrobenceno

[0750] A una solución de 2-bromo-4-nitrofenol (7,70 g, 35,3 mmol, 1,00 eq) en DMF (100 mL) se añadió K_2CO_3 (4,88 g, 35,3 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C. Después de 15 min, se añadió 2-cloro-2,2-difluoro-acetato de metilo (6,64 g, 45,9 mmol, 1,30 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (150 mL) y se ajustó a pH 7 con HCl 1 N (50 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 2-bromo-1-(difluorometoxi)-4-nitrobenceno.

Paso 2: 3-bromo-4-(difluorometoxi)anilina

[0751] Se añadió una mezcla de 2-bromo-1-(difluorometoxi)-4-nitrobenceno (6,00 g, 22,3 mmol, 1,00 eq) y $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (25,2 g, 112 mmol, 5,00 eq) en THF (10 mL) a HCl (12 M en H_2O, 60 mL,

32,2 eq) en porciones. Luego la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), lentamente, y se ajustó a pH 7 con solución sat. ac. de $NaHCO_3$, luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 3-bromo-4-(difluorometoxi)anilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_7H_6BrF_2NO$: 236,96; encontrado: 238,0 $[M + H]^+$.

Paso 3: 5-bromo-4-(difluorometoxi)-2-yodoanilina

[0752] A una solución de 3-bromo-4-(difluorometoxi) anilina (8,00 g, 33,6 mmol, 1,00 eq) en MeOH (80 mL) se añadió ICl (6,00 g, 36,9 mmol, 1,89 mL, 1,10 eq) en porciones a 0 ºC. Luego la mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla reacción se vertió en agua (60 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. Purificación por cromatografía en columna para dar 5-bromo-4-(difluorometoxi)-2-yodoanilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_7H_5BrF_2INO$: 362,86; encontrado: 363,9 $[M + H]^+$.

Paso 4: (3-(2-amino-4-bromo-5-(difluorometoxi)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0753] A una mezcla de prop-2-in-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,28 g, 8,24 mmol, 1,00 eq) y 5-bromo-4-(difluorometoxi)-2-yodoanilina (3,00 g, 8,24 mmol, 1,00 eq) en DMF (10 mL) se añadió TEA (41,2 mmol, 5,74 mL, 5,00 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, luego se añadieron CuI (157,00 mg, 824 μmol, 0,1 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (174 mg, 247 μmol, 0,03 eq) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h antes de verterse en agua (20 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (3-(2-amino-4-bromo-5-(difluorometoxi)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{17}BrF_2N_2O$: 390,04; encontrado: 335,0 $[M – t\text{-Bu} + H]^+$.

Paso 5: (3-(4-bromo-5-(difluorometoxi)-2-((4-metilfenil)sulfonamido)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0754] Una mezcla de (3-(2-amino-4-bromo-5-(difluorometoxi)fenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (2,70 g, 6,90 mmol, 1,00 eq) y piridina (13,8 mmol, 1,11 mL, 2,00 eq) en DCM (27 mL) se llevó a 0 ºC antes de añadir cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,45 g, 7,59 mmol, 1,10

eq) en porciones. Luego se dejó que la reacción se calentara a 20 ºC y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 ml) a 25 ºC y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (3-(4-bromo-5-(difluorometoxi)-2-((4-metilfenil) sulfonamido) fenil) prop-2-in-1-il) carbamato de *terc*-butilo (3,60 g). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{23}BrF_2N_2O_5S$: 544,05; encontrado: 445,0 $[M - Boc + H]^+$.

Paso 6: ((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-tosil-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-*butilo*

[0755] A una solución de (3-(4-bromo-5-(difluorometoxi)-2-((4-metilfenil) sulfonamido) fenil) prop-2-in-1-il) carbamato de *terc*-butilo (3,60 g, 6,60 mmol, 1,00 eq) en MeCN (36 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (323 mg, 990 μmol, 0,150 eq) y CuCl (98,0 mg, 990 μmol, 0,15 eq) en una sola porción bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó tres veces con N_2 y se agitó a 20 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{23}BrF_2N_2O_5S$: 544,05; encontrado: 428,1 $[M - NH_2Boc + H]^+$.

Paso 7: ((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-tosil-1H-indol-2-il)metil)carbamato clorhidrato de terc-*butilo*

[0756] A una solución de ((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,80 g, 5,13 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (8 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M en EtOAc, 30 mL, 23,3 eq) a 0 ºC gota a gota. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il) metanamina, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{23}BrF_2N_2O_5S$: 544,05; encontrado: 428,0 $[M - NH_2]^+$.

Paso 8: *N*-((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

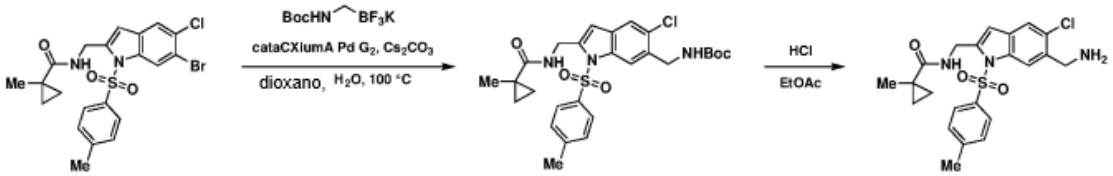
[0757] A una solución de ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (616 mg, 6,15 mmol, 1,20 eq) en DMF (20 mL) se añadió HATU (2,92 g, 7,69 mmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 0,5 h. Luego, se añadieron en porciones DIEA (20,5 mmol, 3,57 mL, 4,00 eq) y

clorhidrato de (6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il) metanamina (2,47 g, 5,13 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó durante a 20 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar *N*-((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{21}BrF_2N_2O_4S$: 526,04; encontrado: 527,2 $[M + H]^+$.

Paso 9: *N*-((5-(difluorometoxi)-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0758] A una solución de *N*-((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,30 g, 2,47 mmol, 1,00 eq) en dioxano (12 mL) y H_2O (3 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,61 g, 4,93 mmol, 2,00 eq) y KOH (553 mg, 9,86 mmol, 4,00 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción resultante se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces antes de añadir $Pd_2(dba)_3$ (226 mg, 247 µmol, 0,1 eq) y *t*-BuXPhos (105 mg, 247 µmol, 0,1 eq). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC y durante 1 h bajo atmósfera de N_2. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar *N*-((5-(difluorometoxi)-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{22}F_2N_2O_5S$: 464,12; encontrado: 465,2 $[M + H]^+$.

Intermedio A-48



Paso 1: ((5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-6-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0759] A una mezcla de *N*-((6-bromo-5-cloro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (3,00 g, 6,05 mmol, 1,00 eq) y ((trifluoro-λ^4-boraneil)metil)carbamato de *terc*-butilo,

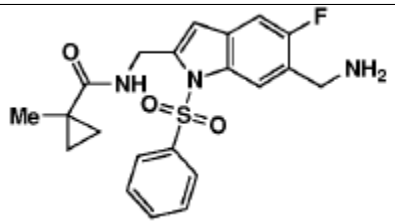
sal de potasio (2,20 g, 9,08 mmol, 1,50 eq) en dioxano (16 mL) y agua (4 mL), se añadió Cs_2CO_3 (4,00 g, 12,1 mmol, 2,00 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Se añadió CataCXiumA Pd G_2 (405 mg, 605 µmol, 0,10 eq) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 ºC y se inactivó con agua (15 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se trituró con MTBE (20 mL) a 25 °C durante 10 min para obtener ((5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-6-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{32}ClN_3O_5S$: 545,18; encontrado: 490,1 $[M - tBu + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-(aminometil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0760] A una solución de ((5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-6-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,80 g, 5,13 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (3 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y luego se inactivó con la adición de agua (15 mL) y se ajustó a pH 7 mediante la adición de NaOH acuoso (4 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((6-(aminometil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{24}ClN_3O_3S$: 445,12; encontrado: 429,1 $[M - NH_2]^+$.

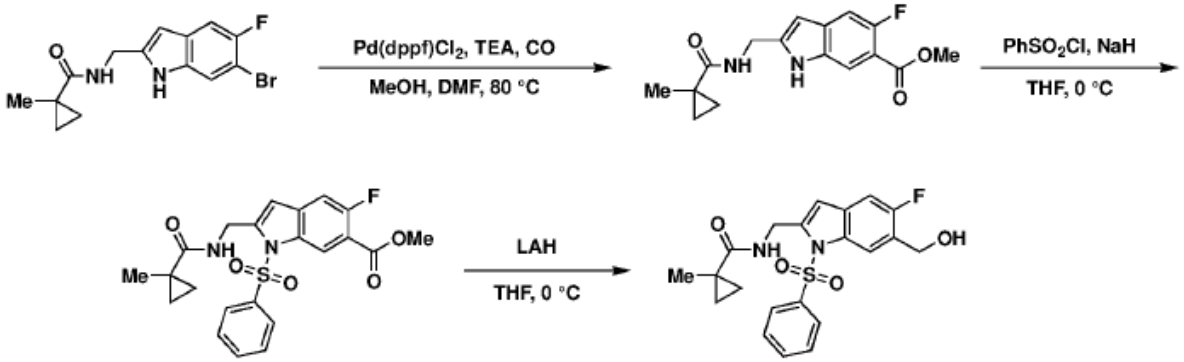
[0761] Los siguientes compuestos de la **Tabla B-48** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Intermedio A-48 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla B-48

Intermedio N.º	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M]^+$**
B-48-1		*N*-((6-(aminometil)-5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-	415,14	399,2 $[M - NH_2 + H]^+$

		metilciclopropano-1-carboxamida		

Intermedio A-49



Paso 1: 5-fluoro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo

[0762] A una solución de *N*-((6-bromo-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (3,50 g, 10,7 mmol, 1,00 eq) en MeOH (40 mL) y DMF (8 mL) se añadió TEA (26,9 mmol, 3,75 mL, 2,50 eq) y ($Pd(dppf)Cl_2$•CH_2Cl_2 (878 mg, 1,08 mmol, 0,10 eq). La suspensión se desgasificó y se purgó con CO tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 16 h a 30 Psi de CO, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) a 25 °C. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 5-fluoro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{17}FN_2O_3$: 304,1; encontrado 305,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: 5-fluoro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo

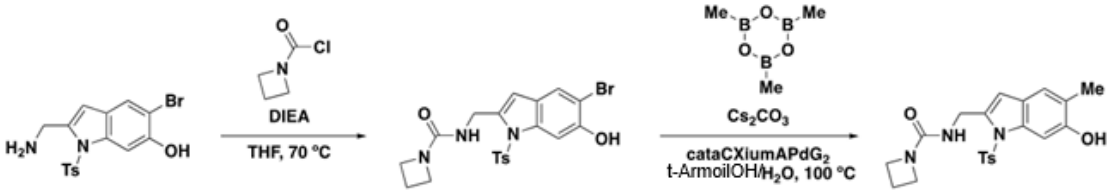
[0763] A una solución de NaH (157 mg, 3,94 mmol, 2,40 eq) en THF (4 mL) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de 5-fluoro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,64 mmol, 1,00 eq) en THF (1 mL). Después de 30 min a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (2,14 mmol, 273 µL, 1,30 eq). Después de 2,5 h a 0 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) lentamente a 0 °C. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 5-fluoro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{21}FN_2O_5S$: 444,1; encontrado 445,2 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-fluoro-6-(hidroximetil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0764] A una solución de 5-fluoro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (300 mg, 674 µmol, 1,00 eq) en THF (2 mL) a 0 °C se añadió LAH (76,0 mg, 2,02 mmol, 3,00 eq) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de N_2. Después de 2 h a 0 °C, la reacción se inactivó mediante la adición sucesiva gota a gota de H_2O (0,077 mL), solución acuosa de NaOH (15 %) y H_2O (0,2 mL). Después de 15 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-((5-fluoro-6-(hidroximetil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (200 mg), que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{21}FN_2O_4S$: 416,1; encontrado 417,2 $[M + H]^+$.

Intermedio A-50



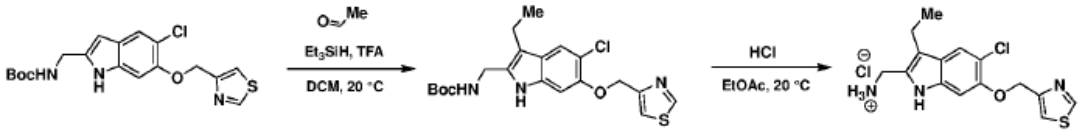
Paso 1: *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

[0765] A una solución de 2-(aminometil)-5-bromo-1-tosil-1*H*-indol-6-ol (3,00 g, 6,30 mmol, 1,00 eq, sal HBr) en THF (30 mL) se añadió DIEA (25,2 mmol, 4,39 mL, 4,00 eq) gota a gota a 25 °C, seguido de la adición de cloruro de azetidina-1-carbonilo (979 mg, 8,19 mmol, 1,30 eq). La mezcla de reacción resultante se calentó y se agitó a 70 ºC durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con MTBE (30 mL) a 30 °C durante 15 min. El residuo se filtró y la torta de filtración se recogió para dar *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{20}BrN_3O_4S$: 477,04; encontrado: 478,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-hidroxi-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

[0766] A una mezcla de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (18,8 mmol, 2,63 mL, 5,00 eq) y *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (1,80 g, 3,76 mmol, 1,00 eq) en H_2O (4 mL) y 2-metilbutan-2-ol (20 mL) se añadió cataCXium A Pd G2 (252 mg, 376 µmol, 0,10 eq) y Cs_2CO_3 (2,45 g, 7,53 mmol, 2,00 eq). El sistema se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla reacción se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-hidroxi-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{23}N_3O_4S$: 413,14; encontrado: 414,2 $[M + H]^+$.

Intermedio A-51



Paso 1: ((5-cloro-3-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

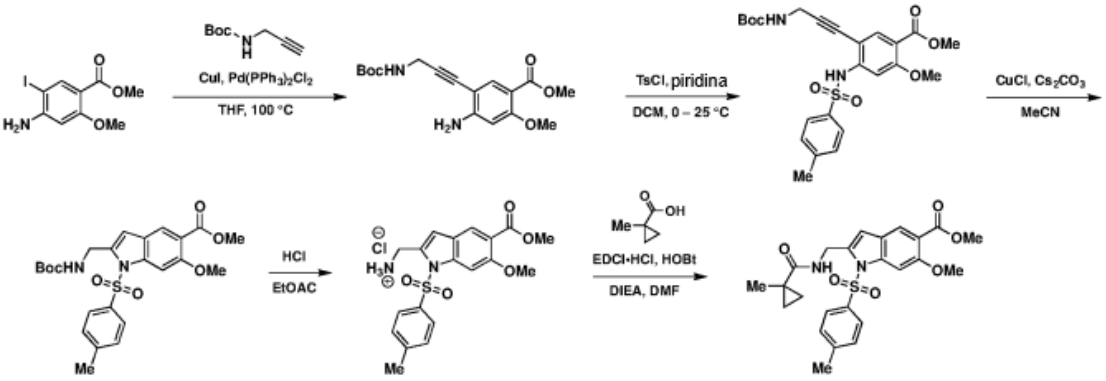
[0767] A una solución de Et_3SiH (159 mg, 1,37 mmol, 218 µL, 3,00 eq) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido trifluoroacético (78,1 mg, 685 µmol, 1,50 eq) en una sola porción a 20 °C, la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos, luego se añadieron en porciones ((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 456 µmol, 1,00 eq) y acetaldehído (5 M in THF, 137,10 µL, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 20 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se ajustó a pH 10 con NaOH 4 M ac., luego se calentó a 20 °C y se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na2_{SO4}$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar ((5-cloro-3-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{24}ClN_3O_3S$: 421,12; encontrado: 422,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: clorhidrato de (5-cloro-3-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metanamina

[0768] A una solución de ((5-cloro-3-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de

terc-butilo (100 mg, 237 μmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (1 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 59,2 μL, 1,00 eq) en porciones a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (5-cloro-3-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{16}ClN_3OS$: 321,07; encontrado: 305,1 [M – NH_2]$^+$.

Intermedio A-52



Paso 1: 4-amino-5-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)prop-1-in-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo

[0769] A una mezcla de 4-amino-5-yodo-2-metoxi-benzoato de metilo (110 g, 358 mmol, 1,00 eq) y *N*-prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (55,6 g, 358 mmol, 1,00 eq) en THF (1 L) se añadieron CuI (34,1 g, 179 mmol, 0,5 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25,1 g, 35,8 mmol, 0,1 eq) La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (1 L). La mezcla resultante se extrajo luego con EtOAc (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1 L), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 4-amino-5-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)prop-1-in-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{22}N_2O_5$: 334,15; encontrado: 279,2 [M – *t*Bu + H]$^+$.

Paso 2: 5-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)prop-1-in-1-il)-2-metoxi-4-((4-metilfenil)sulfonamido)benzoato de metilo

[0770] A una mezcla de 4-amino-5-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)prop-1-in-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo (34,0 g, 101 mmol, 1,00 eq) y piridina (16,4 mL, 203 mmol, 2,00 eq) en DCM (200 mL) se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (21,3 g, 111 mmol, 1,10 eq) a 0 °C.

La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 16 h antes de inactivarse mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se trituró con EtOAc (50 mL) a 25 °C durante 20 min para dar 5-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)prop-1-in-1-il)-2-metoxi-4-((4-metilfenil)sulfonamido)benzoato de metilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{28}N_2O_7S$: 488,16; encontrado: 433,2 $[M - t\text{Bu} + H]^+$.

Paso 3: 2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo.

[0771] A una solución de 5-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)prop-1-in-1-il)-2-metoxi-4-((4-metilfenil)sulfonamido)benzoato de metilo (10,6 g, 21,7 mmol, 1,00 eq) en MeCN (100 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1,06 g, 3,25 mmol, 0,15 eq) y CuCl (322 mg, 3,25 mmol, 0,15 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró luego, y el filtrado se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía en columna dio 2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{28}N_2O_7S$: 488,16; encontrado: 489,2 $[M + H]^+$.

Paso 4. Cloruro de (6-metoxi-5-(metoxicarbonil)-1-tosil-*1H*-indol-2-il)metanaminio.

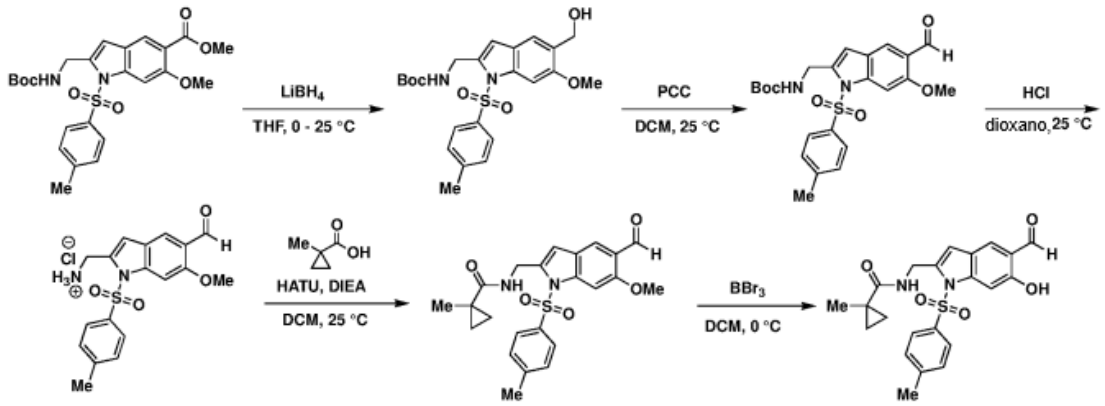
[0772] A una solución de 2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (20,0 g, 40,9 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (20 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 100 mL, 40,9 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar cloruro de (6-metoxi-5-(metoxicarbonil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanaminio. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}N_2O_5S$: 388,1; encontrado: 389,2 $[M + H]^+$.

Paso 5: 2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo

[0773] A una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (3,06 g, 30,6 mmol, 1,00 eq) en DMF (130 mL) se añadieron EDCI (7,62 g, 39,7 mmol, 1,3 eq) y HOBt (5,37 g, 39,7 mmol, 1,3 eq) y DIEA (11,9 g, 91,8 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, luego se añadieron cloruro de (6-metoxi-5-(metoxicarbonil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanaminio (13,0 g, 30,6 mmol, 1,00 eq) y DIEA (7,91 g, 61,1 mmol, 2,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min y se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (3 x 150 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se trituró con EtOAc (30 mL) a 25 °C durante 10 min para dar 2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{26}N_2O_6S$: 470,15; encontrado: 471,2 $[M + H]^+$.

Intermedio A-53



Paso 1: ((5-(hidroximetil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0774] A una solución de 2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carboxilato (3,60 g, 7,37 mmol, 1,00 eq) en THF (18 mL) se añadió $LiBH_4$ (2 M en THF, 22,1 mL, 6,00 eq) gota a gota a 0 °C. Se dejó que la reacción se calentara a 25 °C. Después de 16 h la mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) lentamente a 0 °C. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-(hidroximetil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,73 g). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{28}N_2O_6S$: 460,2; encontrado 483,1 $[M + Na]^+$.

Paso 2: ((5-formil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0775] A una solución de ((5-(hidroximetil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (3,18 g, 6,90 mmol, 1,00 eq) en DCM (32 mL) se añadió PCC (2,23 g, 10,4 mmol, 1,50 eq) a 25 °C. Después de 1 h la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (30 mL) a 25 °C. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((5-isopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,69 g). LC-MS (ESI)

m/z calc. para $C_{23}H_{26}N_2O_6S$: 458,2; encontrado 459,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: clorhidrato de 2-(aminometil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carbaldehído

[0776] A una solución de ((5-formil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (700 mg, 1,53 mmol, 1,00 eq) en dioxano (3 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 10 mL, 26,2 eq) gota a gota a 0 °C. La reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 2-(aminometil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carbaldehído (670 mg, sal HCl), que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}N_2O_4S$: 358,1; encontrado 342,1 $[M – NH_2]^+$.

Paso 4: *N*-((5-formil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

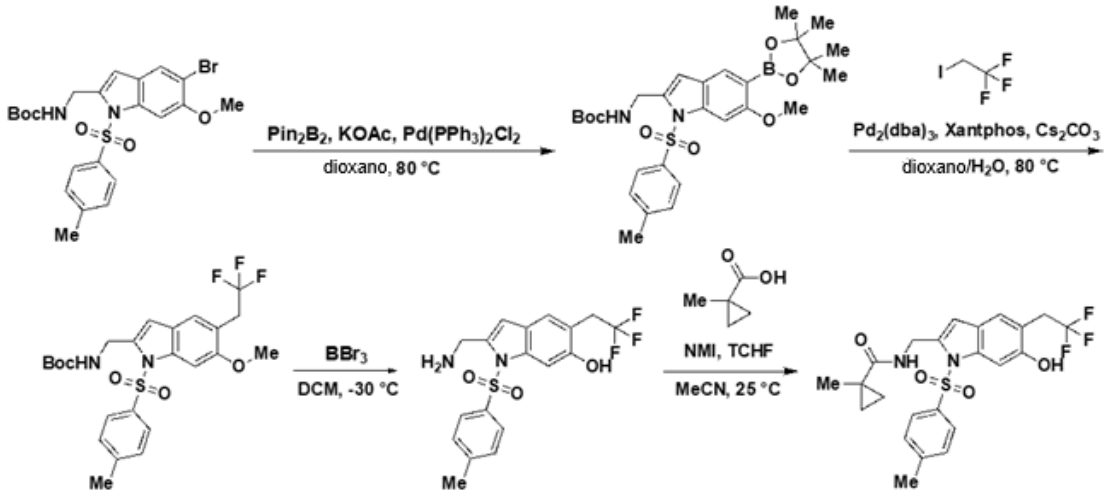
[0777] A una solución de clorhidrato de 2-(aminometil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carbaldehído (620 mg, 1,57 mmol, 1,00 eq, HCl) en DCM (6 mL) se añadió ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (189 mg, 1,88 mmol, 1,20 eq), HATU (776 mg, 2,04 mmol, 1,30 eq), y DIEA (1,22 g, 9,42 mmol, 6,00 eq) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C. Después de 1 h, la reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (15 mL). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-formil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (290 mg). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{24}N_2O_5S$: 440,1; encontrado 441,1 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((5-formil-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0778] A una solución de *N*-((5-formil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (300 mg, 681 µmol, 1,00 eq) en DCM (5 mL) se añadió BBr_3 (171 mg, 681 µmol, 1,00 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (10 mL) lentamente a 25 °C bajo una atmósfera de N_2 . El pH se ajustó a 7~8 con Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-formil-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (200 mg). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{22}N_2O_5S$: 426,1;

encontrado 427,1 $[M + H]^+$.

Intermedio A-54



Paso 1: ((6-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla de ((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (17,0 g, 33,37 mmol, 1,00 eq) y Pin_2B_2 (25,4 g, 100 mmol, 3,00 eq) en dioxano (200 mL) se añadió KOAc (8,19 g, 83,4 mmol, 2,50 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,17 g, 1,67 mmol, 0,05 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 10 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (450 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna dio*N*-[[6-metoxi-1-(p-tolilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{28}H_{37}BN_2O_7S$: 556,24; encontrado: 501,1 $[M – tBu + 2H]^+$.

Paso 2: ((6-metoxi-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0779] A seis mezclas paralelas de *N*-[[6-metoxi-1-(p-tolilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-2-il]metil]carbamato de *terc*-butilo (0,60 g, 1,08 mmol, 1,00 eq) y 1,1,1-trifluoro-2-yodo-etano (4,53 g, 21,6 mmol, 20,0 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (703 mg, 2,16 mmol, 2,00 eq), $Pd_2(dba)_3$ (99,0 mg, 108 µmol, 0,10 eq) y Xantphos (125 mg, 216 µmol, 0,20 eq). Las mezclas de reacción se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces, luego se calentaron a 80 °C con irradiación de microondas y se agitaron durante

16 h. Luego se combinaron las seis mezclas de reacción. La mezcla combinada se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((6-metoxi-1-tosil-5- (2,2,2-trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

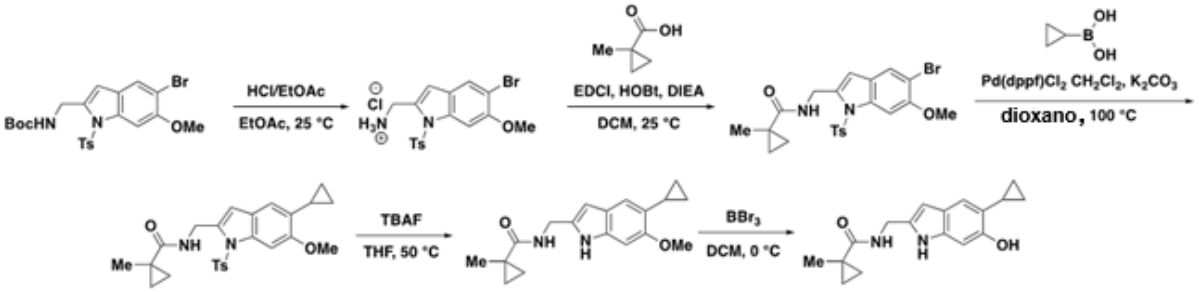
Paso 3: 2-(aminometil)-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-6-ol

[0780] A una solución de ((6-metoxi-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,50 g, 2,93 mmol, 1,00 eq) en DCM (30 mL) enfriada a –30 °C se añadió BBr_3 (2,20 g, 8,78 mmol, 3,00 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a –30 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió MeOH (50 mL) gota a gota en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE/EtOAc = 2/1 (2 x 30 mL) y luego se filtró. La recolección de la torta de filtración proporcionó 2-(aminometil)-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-6-ol. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{17}F_3N_2O_3S$: 398,09; encontrado: 382,0 $[M – NH_2 + H]^+$.

Paso 4: *N*-((6-hidroxi-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0781] A una mezcla de 2-(aminometil)-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-6-ol (800 mg, 2,01 mmol, 1,00 eq) y ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (241 mg, 2,41 mmol, 1,20 eq) en MeCN (15 mL) enfriada a 0 °C se añadió 1-metil-1*H*-imidazol (NMI, 824 mg, 10,0 mmol, 5,00 eq) y hexafluorofosfato de *N*-(cloro(dimetilamino)metileno)-*N*-metilmetanaminio (V) (TCFH, 676 mg, 2,41 mmol, 1,20 eq) en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-hidroxi-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{23}F_3N_2O_4S$: 480,13; encontrado: 481,2 $[M + H]^+$.

Intermedio A-55



Paso 1: Clorhidrato de (5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0782] A una solución de ((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 9,82 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl/EtOAc (4 M en EtOAc, 50 mL, 20,4 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il) metanamina, que se utilizó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{17}BrN_2O_3S$: 408,01; encontrado: 392,0 $[M - NH_2]^+$.

Paso 2: *N*-((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0783] A una solución de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (1,16 g, 11,6 mmol, 1,20 eq) en DCM (50 mL) se añadió EDCI (2,22 g, 11,6 mmol, 1,20 eq) y HOBt (1,56 g, 11,6 mmol, 1,20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Luego, se añadieron DIEA (4,99 g, 38,6 mmol, 4,00 eq) y clorhidrato de (5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanamina (4,30 g, 9,65 mmol, 1,00 eq, sal HCl). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con H_2O (20 mL), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo (10 ml) a 25 °C durante 10 minutos y se filtró. La torta de filtración se recogió para dar *N*-((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. $C_{22}H_{23}BrN_2O_4S$: 490,06; encontrado: 491,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-ciclopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0784] A una mezcla de ácido ciclopropilborónico (1,31 g, 15,3 mmol, 5,00 eq) y *N*-((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,50 g, 3,05 mmol, 1,00 eq) en dioxano (15 mL) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano diclorometano dicloropaladio hierro

(499 mg, 611 µmol, 0,20 eq) y K_2CO_3 (1,27 g, 9,16 mmol, 3,00 eq) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100 ºC y se agitó durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla reacción se vertió en H_2O (10 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-ciclopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{28}N_2O_4S$: 452,18; encontrado: 453,2 $[M + H]^+$.

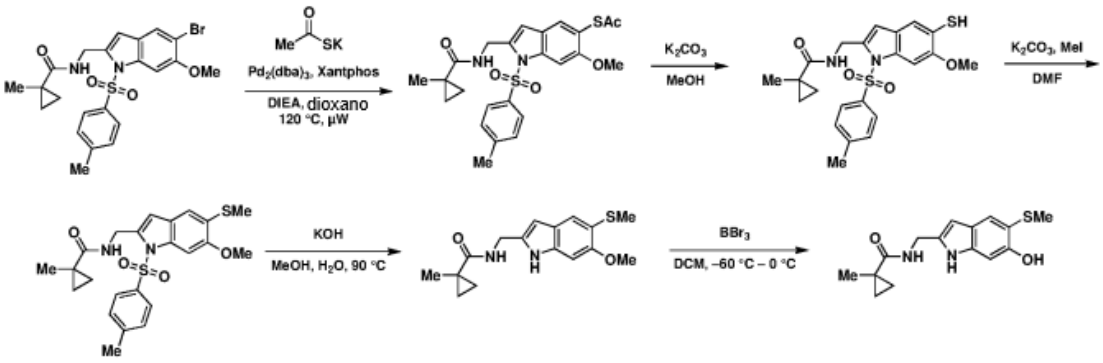
Paso 4: *N*-((5-ciclopropil-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0785] A una solución de *N*-((5-ciclopropil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,20 g, 2,65 mmol, 1,00 eq) en THF (2 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 53 mL, 20,0 eq) gota a gota a 25 °C, luego la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla reacción se vertió en agua helada (8 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada deNH_4Cl (3 x 15 mL), se secó sobreNa_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-ciclopropil-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{22}N_2O_2$: 298,17; encontrado: 299,2 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((5-ciclopropil-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0786] A una solución de *N*-((5-ciclopropil-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (280 mg, 938 µmol, 1,00 eq) en DCM (3 mL) se añadió BBr_3 (940 mg, 3,75 mmol, 362 µL, 4,00 eq) gota a gota a 0 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h antes de verterla en agua helada (5 ml) y agitarla durante 2 minutos. La fase acuosa se basificó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a pH 8 y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-ciclopropil-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{20}N_2O_2$: 284,15; encontrado: 285,2 $[M + H]^+$.

Intermedio A-56



Paso 1: *S*-(6-metoxi-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-5-il) etanotioato

[0787] A una mezcla de *N*-((5-bromo-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,10 g, 2,24 mmol, 1,00 eq) y etanotioato de potasio (1,36 g, 11,9 mmol, 5,3 eq) en dioxano (11 mL) se añadió DIEA (578 mg, 4,48 mmol, 2,00 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (204 mg, 223 µmol, 0,1 eq) y Xantphos (259 mg, 447 µmol, 0,2 eq) y la reacción se calentó a 120 °C en microondas y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en $Na_{2SO}4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Purificación por cromatografía en columna para dar *S*-(6-metoxi-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-5-il) etanotioato. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{26}N_2O_5S_2$: 486,13; encontrado: 487,3 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-mercapto-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0788] A una solución de *S*-(6-metoxi-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-5-il) etanotioato (2,26 g, 4,63 mmol, 1,00 eq) en MeOH (20 mL) se añadió K_2CO_3 (1,93 g, 13,9 mmol, 3,00 eq) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((5-mercapto-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{24}N_2O_4S_2$: 444,12; encontrado: 445,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((6-metoxi-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-

carboxamida

[0789] A una solución de *N*-((5-mercapto-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,80 g, 4,05 mmol, 1,00 eq) en DMF (13 mL) se añadieron K_2CO_3 (1,12 g, 8,10 mmol, 2,00 eq) y MeI (689 mg, 4,86 mmol, 1,2 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Purificación por cromatografía en columna para dar *N*-((6-metoxi-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{26}N_2O_4S_2$: 458,13; encontrado: 459,4 $[M + H]^+$.

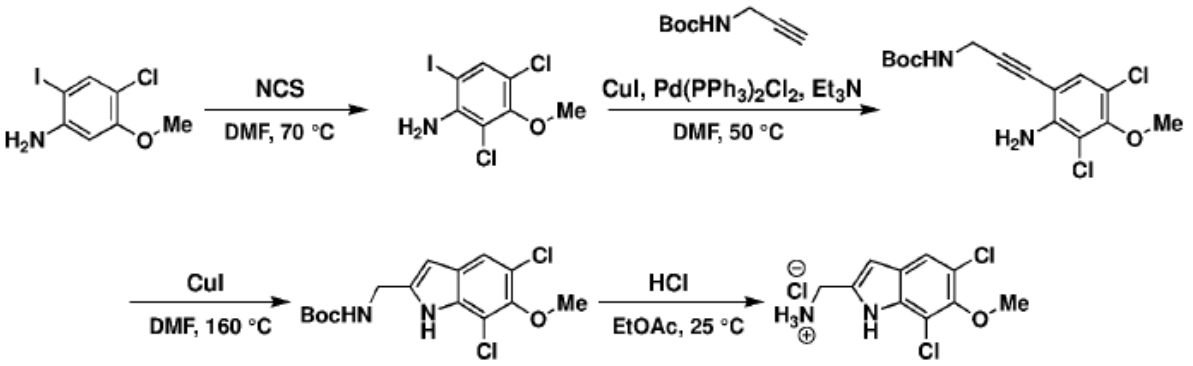
Paso 4: *N*-((6-metoxi-5-(metiltio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0790] A una solución de *N*-((6-metoxi-5-(metiltio)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,20 g, 2,62 mmol, 1,00 eq) en MeOH (12 mL) y H_2O (4 mL) se añadió KOH (734 mg, 13,0 mmol, 2,00 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se inactivó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((6-metoxi-5-(metiltio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{20}N_2O_2S_2$: 304,12; encontrado: 305,0 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((6-hidroxi-5-(metiltio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0791] A una solución de *N*-((6-metoxi-5-(metiltio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (0,75 g, 2,46 mmol, 1,00 eq) en DCM (8 mL) se añadió BBr_3 (2,47 g, 9,86 mmol, 4,00 eq) gota a gota a –60 °C. La reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se ajustó a pH 8 con la adición de $NaHCO_3$ ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-hidroxi-5-(metiltio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{18}N_2O_2S$: 290,11; encontrado: 291,3 $[M + H]^+$.

Intermedio A-57



Paso 1: 2,4-dicloro-6-yodo-3-metoxianilina

[0792] A una solución de 4-cloro-2-yodo-5-metoxianilina (5,00 g, 17,6 mmol, 1,00 eq) en DMF (10 mL) se añadió NCS (2,36 g, 17,6 mmol, 1,00 eq) en porciones. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 ºC y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O (30 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 2,4-dicloro-6-yodo-3-metoxianilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_7H_6Cl_2INO$: 316,89; encontrado: 317,9 $[M + H]^+$.

Paso 2: (3-(2-amino-3,5-dicloro-4-metoxiphenyl)prop-2-yn-1-il)carbamato de *terc*-butilo

[0793] A una solución de 2,4-dicloro-6-yodo-3-metoxianilina (3,50 g, 11,0 mmol, 1,00 eq) y prop-2-in-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (4,27 g, 27,5 mmol, 2,50 eq) en DMF (20 mL) se añadió CuI (419 mg, 2,20 mmol, 0,2 eq), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (772 mg, 1,10 mmol, 0,1 eq) y TEA (55,0 mmol, 7,66 mL, 5,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en H_2O (100 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (3-(2-amino-3,5-dicloro-4-metoxiphenyl)prop-2-yn-1-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_3$: 344,07; encontrado: 289,1 [M – *t*-Bu + 2H]$^+$.

Paso 3: ((5,7-dicloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

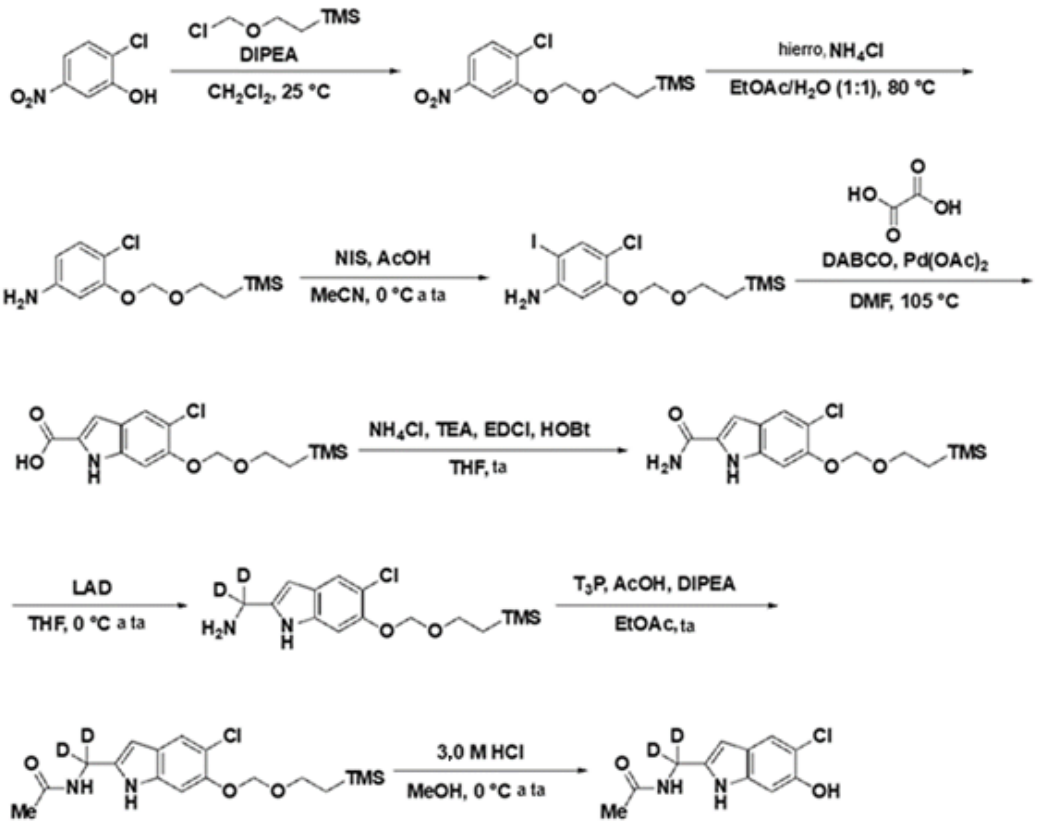
[0794] A una solución de (3-(2-amino-3,5-dicloro-4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)carbamato de *terc*-butilo (1,50 g, 4,35 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 mL) se añadió CuI (82,7 mg, 434 µmol, 0,1 eq). La

mezcla de reacción resultante se calentó hasta 160 ºC y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en H_2O (100 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio ((5,7-dicloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_3$: 344,07; encontrado: 289,0 $[M - t\text{-Bu} + 2H]^+$.

Paso 4: clorhidrato de (5,7-dicloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0795] A una solución de ((5,7-dicloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,90 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl (solución 4 M en EtOAc, 10 mL, 13,8 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La concentración de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó clorhidrato de(5,7-dicloro-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metanamina, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{10}H_{10}Cl_2N_2O$: 244,02; encontrado: 228,0 $[M - NH_2]^+$.

Intermedio A-58



Paso 1: (2-((2-cloro-5-nitrofenoxi)metoxi)etil)trimetilsilano

[0796] A una solución de 2-cloro-5-nitrofenol (5,0 g, 28,8 mmol, 1,0 eq) en cloruro de metileno (28,8 mL) se añadió DIPEA (10,0 mL, 57,6 mmol, 2,0 eq) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano secuencialmente a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió una solución sat. ac. de NH_4Cl (28,8 mL) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo aún más con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (2-((2-cloro-5-nitrofenoxi)metoxi)etil)trimetilsilano, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{12}H_{18}ClNO_4Si$: 303,1; encontrado: 304,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: 4-cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)anilina

[0797] A una solución de (2-((2-cloro-5-nitrofenoxi)metoxi)etil)trimetilsilano crudo del paso anterior en solución de EtOAc/agua (1:1, 40 mL) se añadió hierro (8,05 g, 144,1 mmol, 5 eq) y cloruro de amonio (7,7 g, 144,1 mmol, 5,0 eq). Se instaló un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para eliminar todos los sólidos. A la mezcla bifásica resultante se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con agitación vigorosa hasta que cesó el desprendimiento de gas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)anilina, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{12}H_{20}ClNO_2Si$: 273,1; encontrado: 274,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: 4-cloro-2-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)anilina

[0798] A una solución de 4-cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)anilina del paso anterior en MeCN (50 mL) se añadió ácido acético (2 gotas) y NIS (7,1 g, 31,6 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. ac. (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 4-cloro-2-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)anilina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{12}H_{19}ClINO_2Si$: 399,0; encontrado: 400,1 $[M + H]^+$.

Paso 4: ácido 5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0799] A una solución de 4-cloro-2-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)anilina (2,0 g, 5,0 mmol,

1,0 eq) en DMF (15 mL) se añadió ácido pirúvico (1,3 g, 15,0 mmol, 3 eq), DABCO (1,7 g, 15,0 mmol, 3 eq), y acetato de paladio (56 mg, 0,25 mmol, 5 mol%, 0,05 eq). El recipiente sellado se evacuó y se purgó con N_2 cuatro veces y luego se calentó a 105 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (120 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{20}ClNO_4Si$: 341,1; encontrado: 340,2 $[M - H]^-$.

Paso 5: 5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida

[0800] A una solución de ácido 5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico en THF (12,6 mL) se añadió EDCI (1,2 g, 6,0 mmol, 1,2 eq) y HOBt (1,2 g, 6,0 mmol, 1,2 eq) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de agregar secuencialmente cloruro de amonio (404,4 mg, 7,56 mmol, 1,5 eq) y TEA (1,05 mL 7,56 mmol, 1,5 eq). Luego de 16 h la reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{21}ClN_2O_3Si$: 340,1; encontrado: 341,2 $[M + H]^+$.

Paso 6: (5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metan-d_2-amina

[0801] A una solución de 5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-carboxamida (606 mg, 1,8 mmol, 1,0 eq) en THF (6 mL) se añadió deuteruro de litio y aluminio (223,9 mg, 5,3 mmol, 3,0 eq) en tres porciones iguales a 0 °C. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 16 h se añadió éter dietílico (6 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla enfriada, se le añadió agua (0,25 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se diluyó aún más con hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,25 mL) y agua (0,75 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió sulfato de magnesio y se continuó agitando durante 15 min. Luego se eliminaron los sólidos por filtración y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metan-d_2-amina, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{21}D_2ClN_2O_2Si$: 328,1; encontrado: 329,2 $[M + H]^+$.

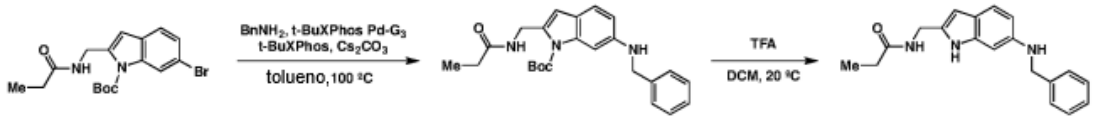
Paso 7: *N*-((5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil-d_2)acetamida

[0802] A una solución de (5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metan-d_2-amina (675 mg, 2,1 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (3 mL) se añadió DIPEA (3,6 mL, 20,5 mmol, 10,0 eq), ácido acético (0,47 mL, 8,2 mmol, 4,0 eq) y 50% T_3P en EtOAc (6,1 mL, 10,3 mmol, 5,0 eq) secuencialmente. Después de 16 h, se añadió $NaHCO_3$ acuoso sat. (6 mL). La fase acuosa se extrajo utilizando EtOAc (3 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna proporcionó *N*-((5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil-d_2)acetamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{23}D_2ClN_2O_3Si$:370,1; encontrado: 371,2 $[M + H]^+$.

Paso 8: *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil-d_2)acetamida

[0803] A una solución de *N*-((5-cloro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil-d_2)acetamida (260 mg, 0,7 mmol, 1,0 eq) en MeOH (2,6 mL) se añadió HCl 3 M en MeOH (2,3 mL, 7,0 mmol, 10,0 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se disolvió en EtOAc (5 mL) y $NaHCO_3$ sat. (5 mL) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 2 mL) para dar *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil-d_2)acetamida, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{11}H_9D_2ClN_2O_2$: 240,1; encontrado: 240,7 $[M + H]^+$.

Ejemplo 1: (Compuesto 1)



Paso 1: 6-(bencilamino)-2-(propionamidometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0804] Se llevaron a cabo tres reacciones en paralelo. A una solución de 6-bromo-2-(propionamidometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 525 µmol, 1,00 eq) y fenilmetanamina (114 µL, 1,05 mmol, 2,00 eq) en tolueno (2mL) se añadieron Cs_2CO_3 (342 mg, 1,05 mmol, 2,00 eq), [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxi-paladio; di-*terc*-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (*t*-BuXPhos Pd-G3, 41,7 mg, 52,5 µmol, 0,10 eq) y di-*terc*-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (*t*-BuXPhos, 22,3 mg, 52,5 µmol, 0,10 eq) bajo N_2, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Las tres reacciones paralelas se combinaron para su elaboración. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla reacción combinada se vertió

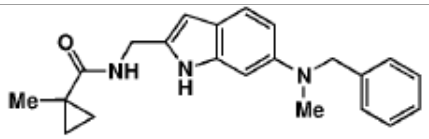
en agua (5 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 6-(bencilamino)-2-(propionamidometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_3$: 407,2; encontrado 408,3 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-(bencilamino)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida

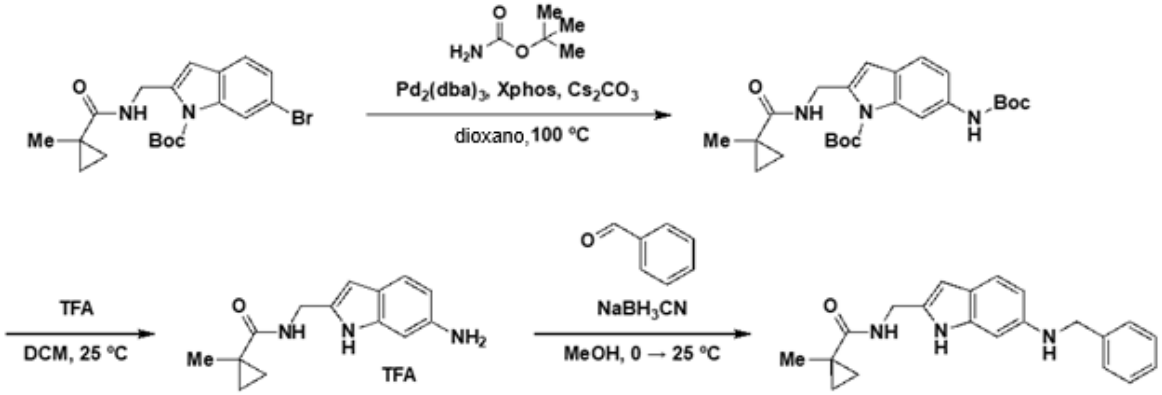
[0805] A una solución de 6-(bencilamino)-2-(propionamidometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 319 µmol, 1,00 eq) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1,00 mL, 13,5 mmol, 42,3 eq) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((6-(bencilamino)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida (**Compuesto 1**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{21}N_3O$: 307,2; encontrado 308,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,40 (s, 4 H), 7,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,18 – 2,12 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H).

[0806] Los siguientes compuestos de la Tabla T-1 se sintetizaron utilizando procedimientos similares al Compuesto 1 utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-1

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
2		*N*-((6-(bencil(metil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	347,20	348,2

Ejemplo 2: (Compuesto 3)



Paso 1: 6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0807] A una solución de 6-bromo-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,23 mmol, 1,00 eq) y carbamato de *terc*-butilo (216 mg, 1,84 mmol, 1,50 eq) en dioxano (6 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (780 mg, 2,46 mmol, 2,00 eq), XPhos (117 mg, 246 µmol, 0,20 eq) y $Pd_2(dba)_3$ (225 mg, 246 µmol, 0,20 eq) bajo N_2, y la mezcla resultante se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 15 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{33}N_3O_5$: 443,2; encontrado 444,3 $[M + H]^+$.

Paso 2: sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético *N*-((6-amino-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0808] A una solución de 6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,13 mmol, 1,00 eq) en DCM (0,5 mL) se añadió TFA (5,00 mL, 67,5 mmol, 59,9 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida para dar la sal del ácido trifluoroacético *N*-((6-amino-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{17}N_3O$: 243,1; encontrado244,1 $[M + H]^+$.

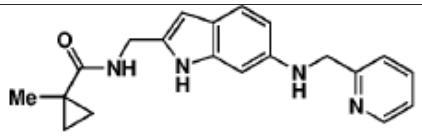
Paso 3: *N*-((6-(bencilamino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0809] A una solución de *N*-((6-amino-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

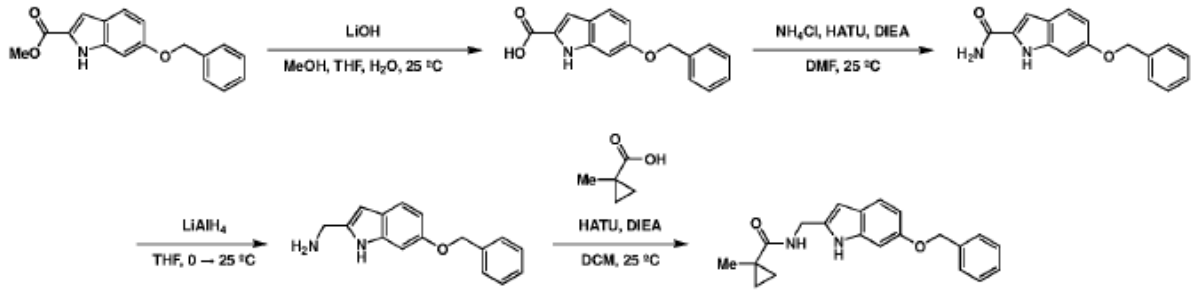
(200 mg, 288 µmol, 35 % de pureza, 1,00 eq) y benzaldehído (26,2 µL, 259 µmol, 0,90 eq) en MeOH (2 mL) se le añadió $NaBH_3CN$ (54 mg, 863 µmol, 3,00 eq) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego la mezcla se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((6-(bencilamino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 3**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{23}N_3O$: 333,2; encontrado 334,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,46 – 7,45 (m, 3H), 7,38 – 7,35 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,50 – 4,48 (m, 2H), 4,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,00 – 0,97 (m, 2H), 0,54 – 0,52 (m, 2H).

[0810] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-2** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 3** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-2

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
4		1-metil-*N*-((6-((piridin-2-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	334,18	335,2

Ejemplo 3: (Compuesto 5)



Paso 1: ácido 6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0811] A una solución de 6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,78 mmol,

1,00 eq) en MeOH (20 mL) se añadieron $LiOH \cdot H_2O$ (298 mg, 7,11 mmol, 4,00 eq), H_2O (10 mL) y THF (10 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con H_2O (20 mL), se ajustó a pH 5 mediante la adición de 1 M HCl ac., y se filtró para dar ácido 6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico. LC-MS (ESI) m/z: calc. para $C_{16}H_{13}NO_3$: 267,1; encontrado 268,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: 6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida

[0812] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una solución de ácido 6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico (200 mg, 748 µmol, 1,00 eq) en DMF (2 mL) se añadieron NH_4Cl (120 mg, 2,24 mmol, 3,00 eq), HATU (370 mg, 973 µmol, 1,30 eq) y DIEA (391 µL, 2,24 mmol, 3,00 eq). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{14}N_2O_2$: 266,1; encontrado 267,2 $[M + H]^+$.

Paso 3: (6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina

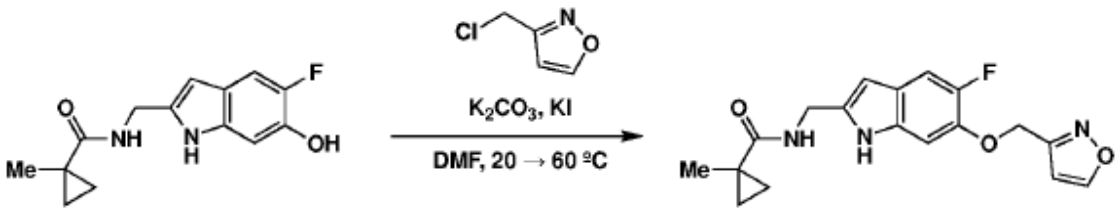
[0813] A una solución de 6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxamida (350 mg, 1,31 mmol, 1,00 eq) en THF (7 mL) se añadió $LiAlH_4$ (399 mg, 10,5 mmol, 8,00 eq) a 0 °C bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (0,5 mL), NaOH acuoso al 15 % (0,5 mL) y agua (1,5 mL). La mezcla resultante se filtró y se lavó con THF (2 x 20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para dar (6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{16}N_2O$: 252,1; encontrado 253,0 $[M + H]^+$.

Paso 4: *N*-((6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0814] A una solución de (6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (110 mg, 436 µmol, 1,00 eq) en DCM (1 mL) se añadieron ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (52 mg, 523 µmol, 1,20 eq), DIEA (380 µL, 2,18 mmol, 5,00 eq) y HATU (216 mg, 567 µmol, 1,30 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-(benciloxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 5**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{22}N_2O_2$: 334,2; encontrado 335,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,97 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,31 – 7,29 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,69 – 6,66 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,34

(d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,53 – 0,51 (m, 2H).

Ejemplo 4: (Compuesto 6)

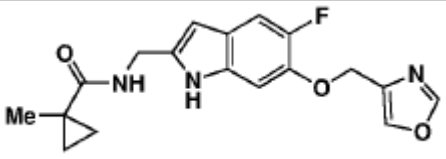


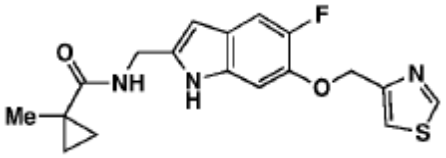
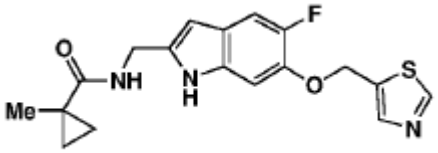
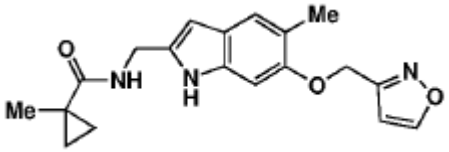
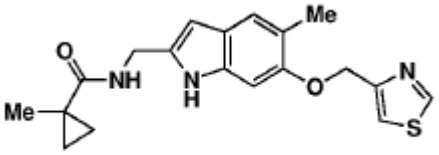
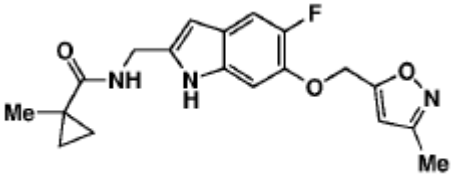
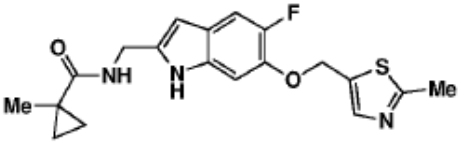
Paso 1: *N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

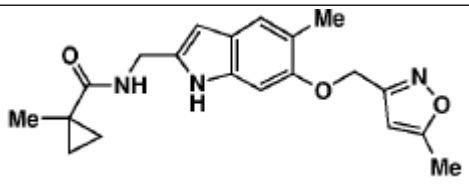
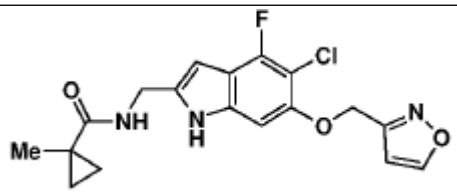
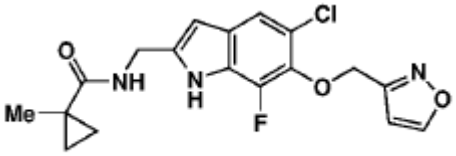
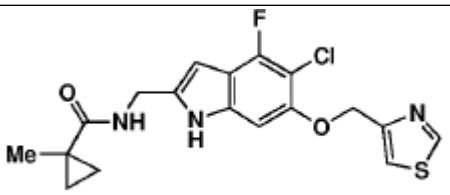
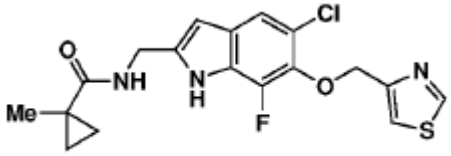
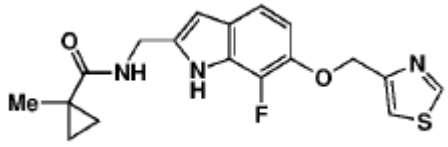
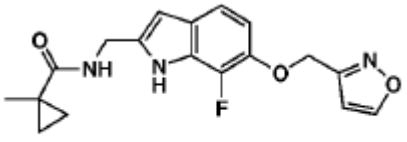
[0815] A una solución de *N*-((5-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 381 µmol, 1,00 eq) en DMF (2 mL) se añadieron 3-(clorometil)isoxazol (44,8 mg, 291 µmol, 0,80 eq), KI (63,2 mg, 381 µmol, 1,00 eq) y K_2CO_3 (105 mg, 762 µmol, 2,00 eq). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 h. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (10 mL) y se agitó durante 3 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 6).** LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}FN_3O_3$: 343,1; encontrado 344,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,01 – 7,98 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,97 (m, 2H), 0,53 – 0,51 (m, 2H).

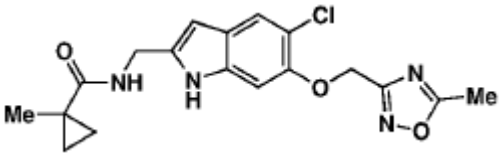
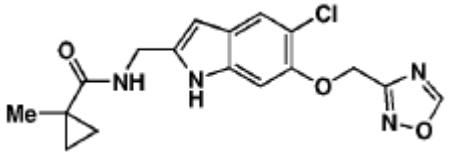
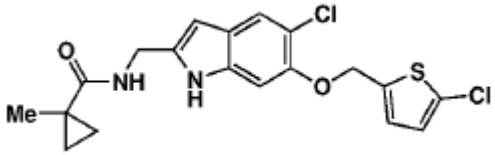
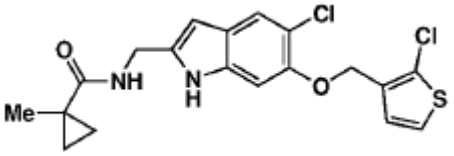
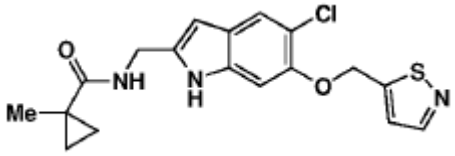
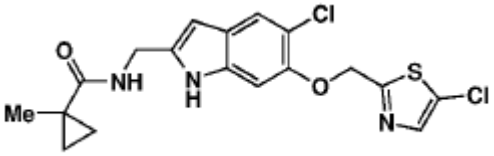
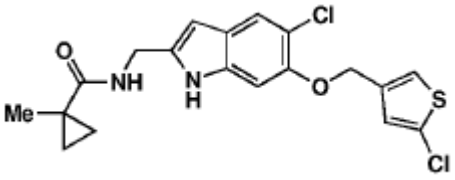
[0816] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-3** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 6** utilizando los materiales de partida apropiados.

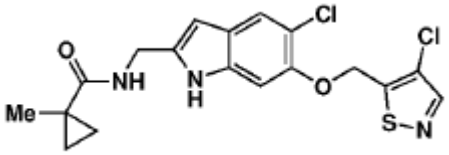
Tabla T-3

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
7		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-	343,13	344,1

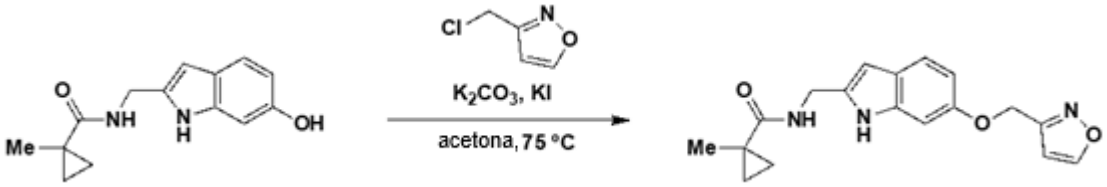
		carboxamida		
8		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	359,11	360,1
9		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	359,11	360,0
10		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	339,16	340,2
11		1-metil-*N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	355,14	356,1
12		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,15	358,1
13		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	373,13	374,1

14		1-metil-*N*-((5-metil-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	353,17	354,2
15		N-*((5-cloro-4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida*	377,09	378,0
16		*N*-((5-cloro-7-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	377,09	378,1
17		*N*-((5-cloro-4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	393,07	393,9
18		*N*-((5-cloro-7-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	393,07	394,0
19		*N*-((7-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	359,11	360,1
201		*N*-((7-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	343,13	344,2

318		*N*-((5-cloro-6-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	374,11	375,2
319		*N*-((6-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	360,10	361,2
320		*N*-((5-cloro-6-((5-clorotiofen-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	408,05	409,2
321		*N*-((5-cloro-6-((2-clorotiofen-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	408,05	409,2
322		*N*-((5-cloro-6-(isotiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	375,08	376,2
323		*N*-((5-cloro-6-((5-clorotiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	409,04	410,2
324		*N*-((5-cloro-6-((5-clorotiofen-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	408,05	409,1

325		*N*-((5-cloro-6-((4-cloroisotiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	409,04	410,1

Ejemplo 5: (Compuesto 20)



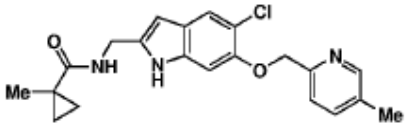
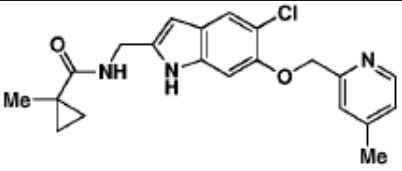
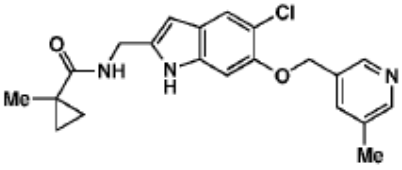
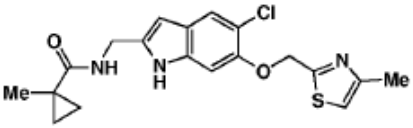
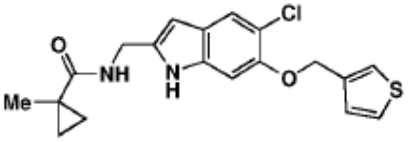
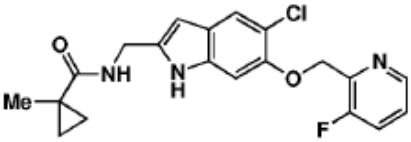
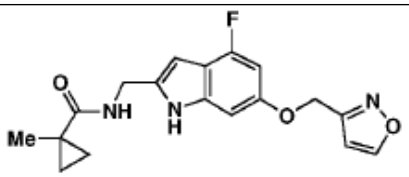
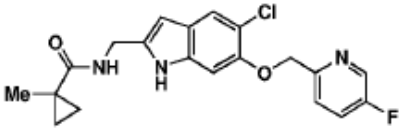
Paso 1: *N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

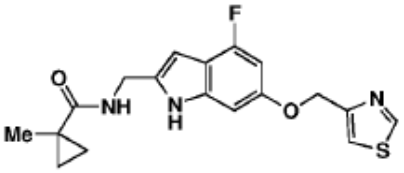
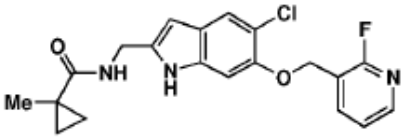
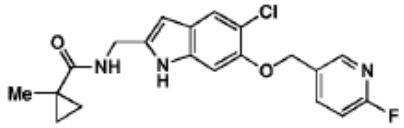
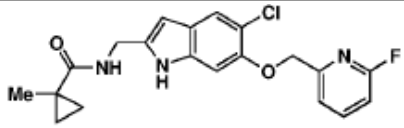
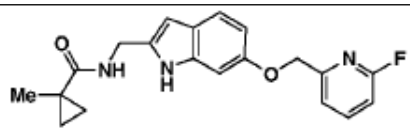
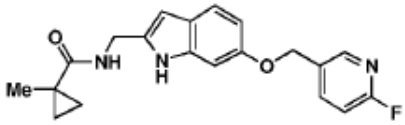
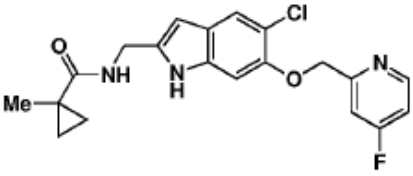
[0817] A una solución de *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 409 µmol, 1,00 eq) y 3-(clorometil)isoxazol (49 mg, 417 µmol, 1,02 eq) en acetona (5 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (133 mg, 409 µmol, 1,00 eq) y KI (5 mg, 28,6 µmol, 0,07 eq), y la mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 20**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}N_3O_3$: 325,14; encontrado 326,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,69 – 6,67 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

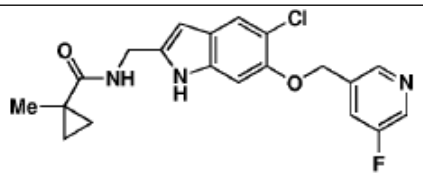
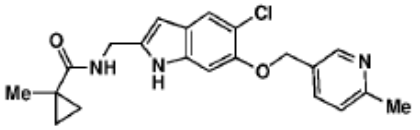
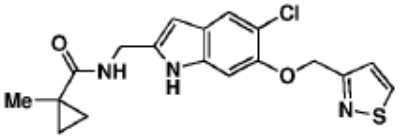
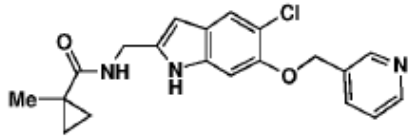
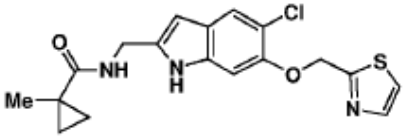
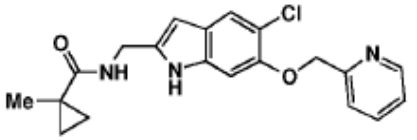
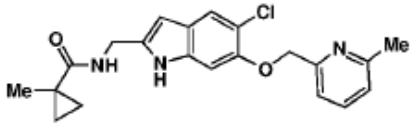
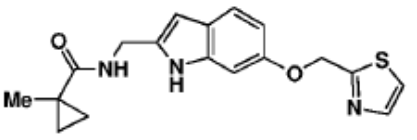
[0818] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-4** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 20** utilizando los materiales de partida apropiados.

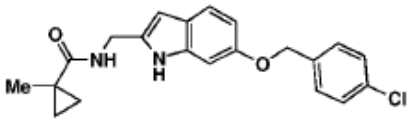
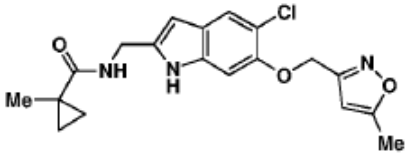
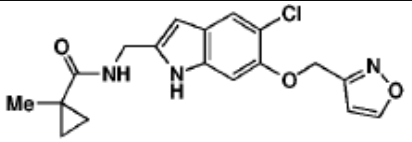
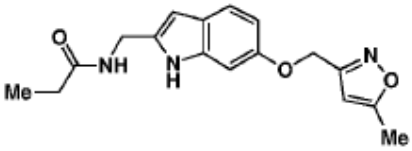
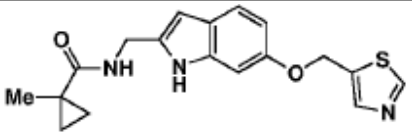
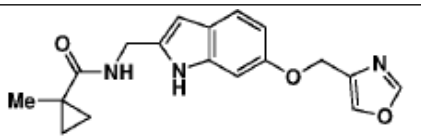
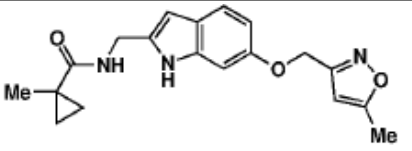
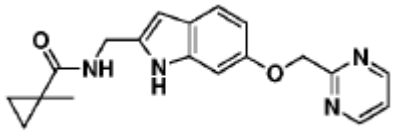
Tabla T-4

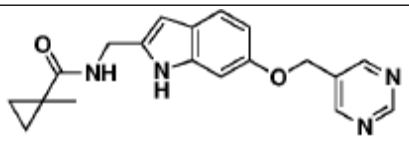
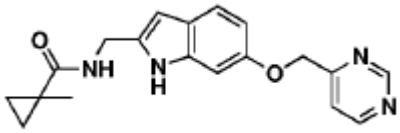
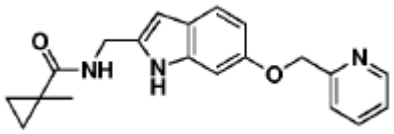
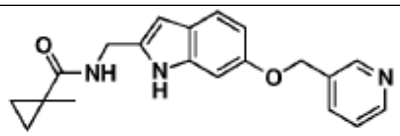
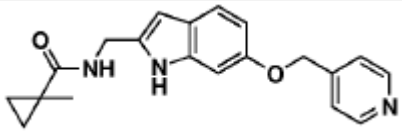
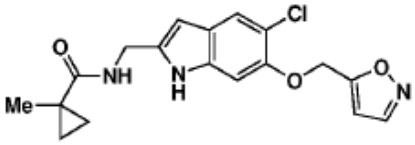
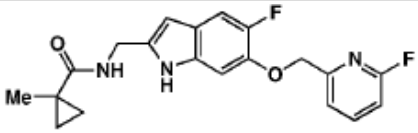
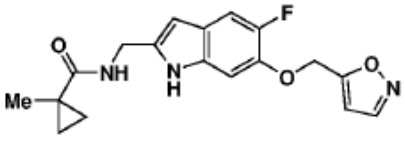
N.º de comp.	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

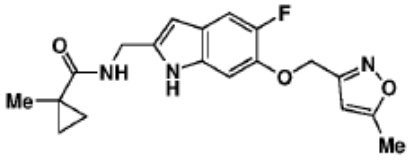
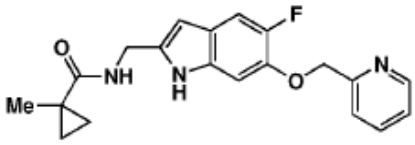
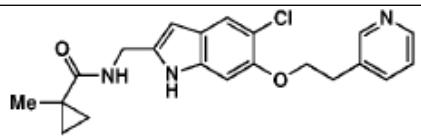
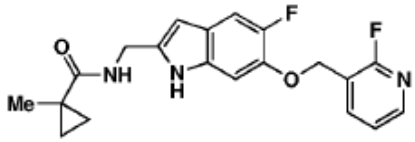
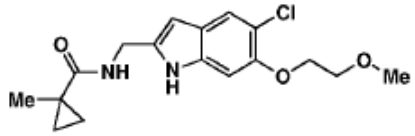
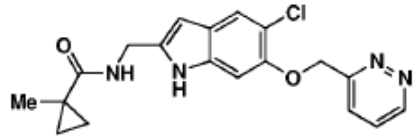
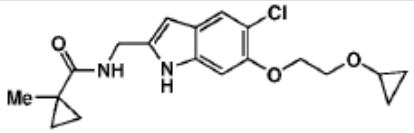
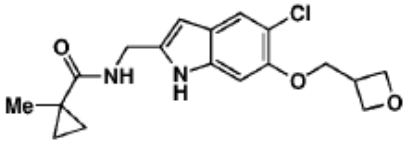
21		*N*-((5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	383,14	384,0
22		*N*-((5-cloro-6-((4-metilpiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	383,14	384,2
23		*N*-((5-cloro-6-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	383,14	384,0
24		*N*-((5-cloro-6-((4-metiltiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	389,10	389,9
25		*N*-((5-cloro-6-(tiofen-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	374,09	374,9
26		*N*-((5-cloro-6-((3-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	387,11	388,1
27		*N*-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	343,13	344,0
28		*N*-((5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	387,11	388,1

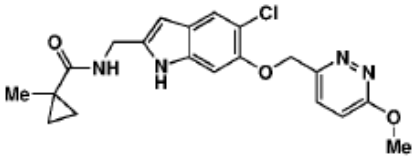
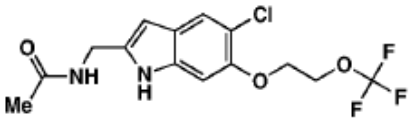
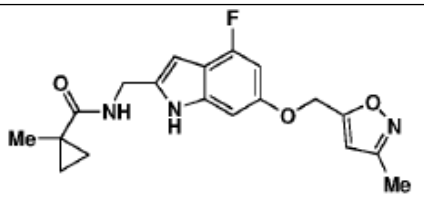
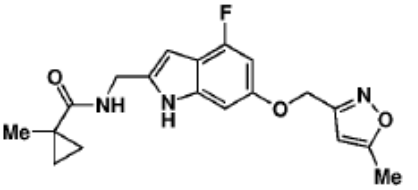
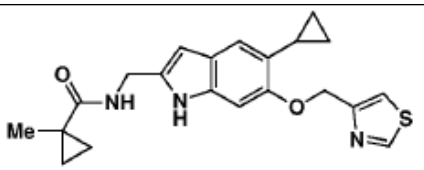
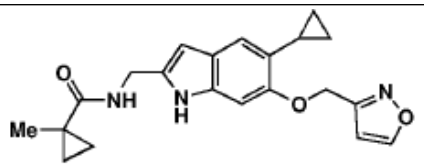
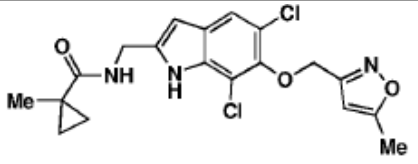
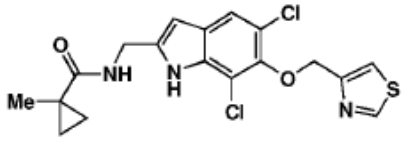
29		*N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	359,11	360,0
30		*N*-((5-cloro-6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	387,11	388,0
31		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	387,11	388,1
32		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	387,11	388,1
33		*N*-((6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	353,15	354,2
34		*N*-((6-((6-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	353,15	354,1
35		N-((5-cloro-6-((4-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	387,12	388,1

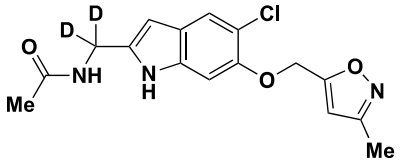
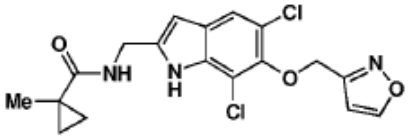
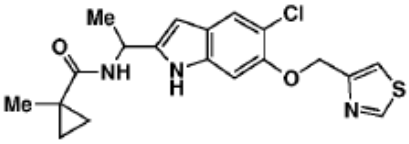
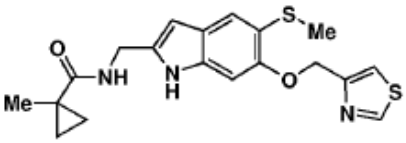
36		N-((5-cloro-6-((5-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	387,12	388,2
37		*N*-((5-cloro-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	383,14	384,1
38		*N*-((5-cloro-6-(isotiazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	375,08	376,0
39		*N*-((5-cloro-6-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	369,12	369,8
40		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	375,08	375,8
41		*N*-((5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	369,12	369,8
42		*N*-((5-cloro-6-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	383,14	383,8
43		1-metil-*N*-((6-(tiazol-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	341,12	342,1

44		*N*-((6-((4-clorobencil)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	368,13	369,0
45		*N*-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	373,12	374,1
46		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	359,10	360,0
47		*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	313,14	314,0
48		1-metil-*N*-((6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	341,12	342,0
49		1-metil-*N*-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	325,14	326,1
50		1-metil-*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	339,16	340,2
51		1-metil-N-((6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	336,16	337,3

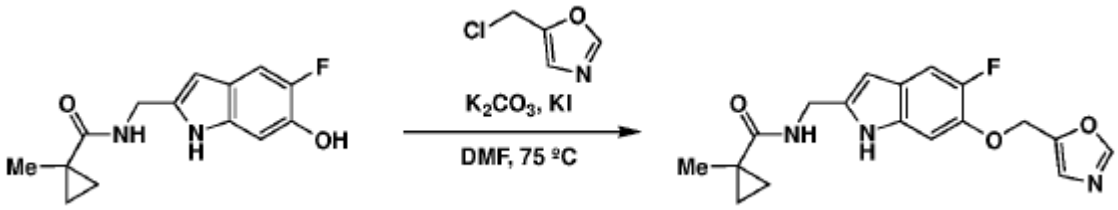
52		1-metil-N-((6-(pirimidin-5-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	336,16	337,2
53		1-metil-N-((6-(pirimidin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	336,16	337,2
54		1-metil-N-((6-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	335,12	335,7
55		1-metil-N-((6-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	335,16	336,13
56		1-metil-N-((6-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	335,16	336,13
326		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	359,10	360,5
327		*N*-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	371,14	372,2
328		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	343,13	344,2

329		*N*-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,15	358,2
330		*N*-((5-fluoro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	353,15	353,2
331		*N*-((5-cloro-6-(2-(piridin-3-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	383,14	384,2
332		*N*-((5-fluoro-6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	371,14	372,2
333		*N*-((5-cloro-6-(2-metoxietoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	336,12	337,2
334		*N*-((5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	370,12	371,2
335		*N*-((5-cloro-6-(2-ciclopropoxietoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	362,14	385,2 [M + Na]$^+$
336		*N*-((5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	348,12	348,9

337		*N*-((5-cloro-6-((6-metoxipiridazin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	400,13	401,2
338		*N*-((5-cloro-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	350,06	292,0 [M – C_2H_4NO + H]$^+$
339		*N*-((4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,15	358,3
340		*N*-((4-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,15	358,3
341		*N*-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	381,15	382,2
342		*N*-((5-ciclopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	365,17	366,1
343		*N*-((5,7-dicloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	407,08	408,1
344		*N*-((5,7-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	409,04	410,0

345		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil-*d*2)acetamida	335,10	336,1
346		*N*-((5,7-dicloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	393,06	394,1
347		*N*-(1-(5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	389,10	390,2
348		1-metil-*N*-((5-(metiltio)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	387,11	388,1

Ejemplo 6: (Compuesto 57)

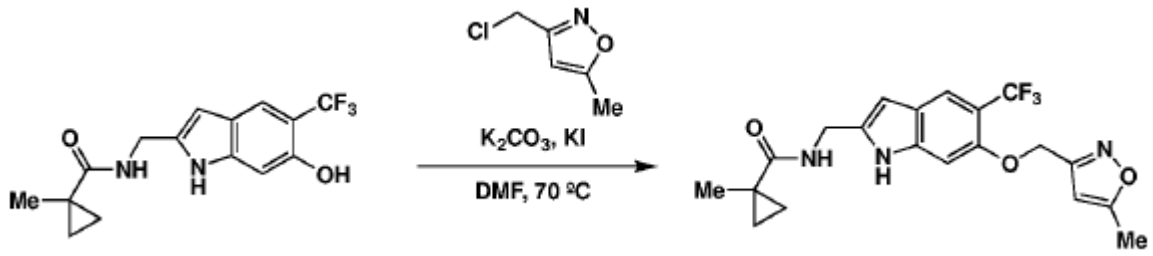


Paso 1: *N*-((5-fluoro-6-(oxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0819] A una solución de *N*-((5-fluoro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 381 µmol, 1,00 eq) en DMF (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (158 mg, 1,14 mmol, 3,00 eq), KI (63,0 mg, 381 µmol, 1,00 eq), y 5-(clorometil)isoxazol (76 mg, 495 µmol, 1,30 eq). La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 57**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}FN_3O_3$:

343,13; encontrado 344,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 7,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,37 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,32 – 1,25 (m, 2H), 0,66 – 0,63 (m, 2H).

Ejemplo 7: (Compuesto 58)



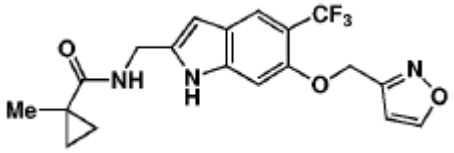
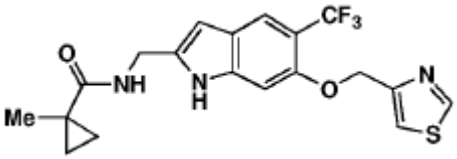
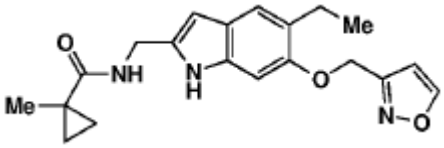
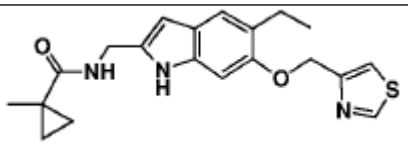
Paso 1: 1-metil-*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida

[0820] A una solución de *N*-((6-hidroxi-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (80 mg, 256 µmol, 1,00 eq) y 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (34 mg, 256 µmol, 1,00 eq) en DMF (1 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (125 mg, 384 µmol, 1,50 eq) y KI (5 mg, 25,6 µmol, 0,10 eq). La mezcla resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar 1-metil-*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (**Compuesto 58**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$: 407,15; encontrado 406,0 $[M – H]^–$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,05 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,27 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,01 – 0,99 (m, 2H), 0,55 – 0,53 (m, 2H).

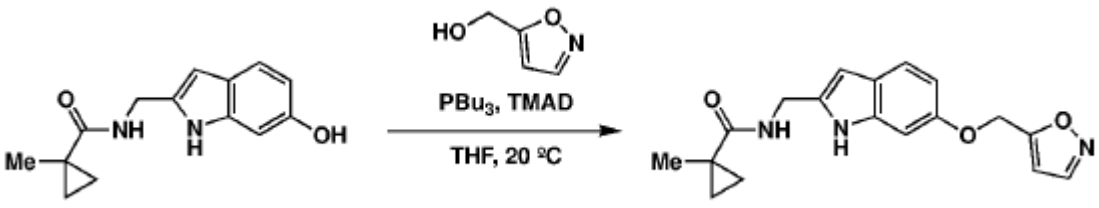
[0821] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-5** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 58** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-5

N.º de comp.	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta**	**LCMS, encontrado**

			(g/mol)	[M + H]$^+$
59		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	393,13	392,0 [M – H]$^-$
60		*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-ciclopropano-1-carboxamida	409,11	408,0 [M – H]$^-$
61		*N*-((5-etil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	353,17	354,0
202		*N*-((5-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	369,15	370,0

Ejemplo 8: (Compuesto 62)



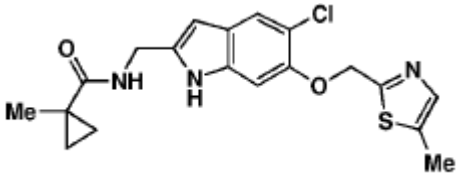
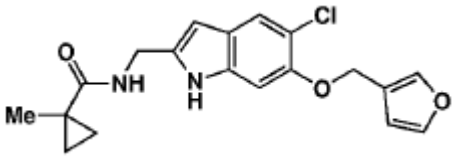
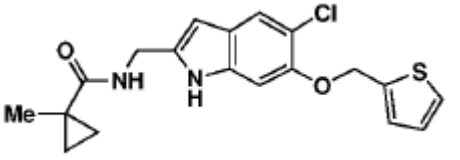
Paso 1: *N*-((6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

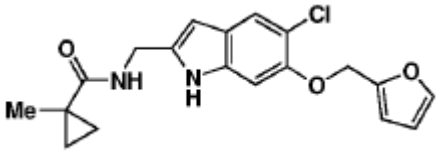
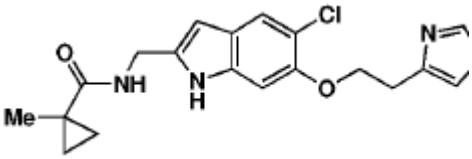
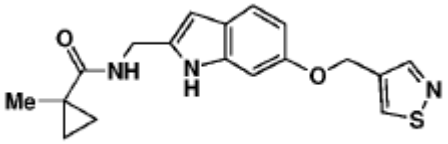
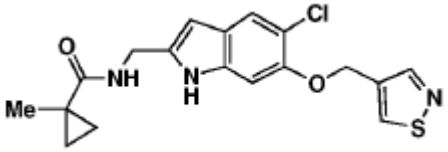
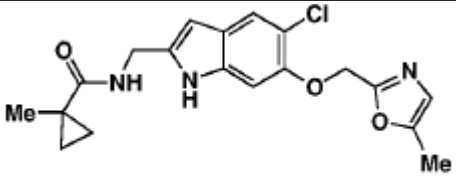
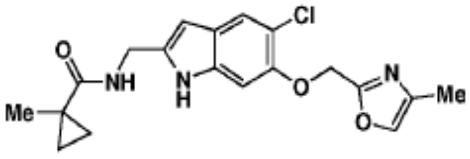
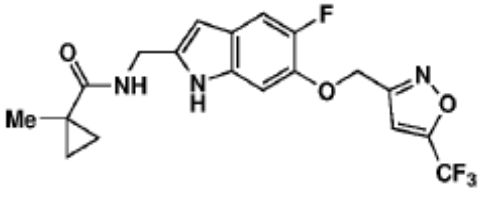
[0822] A una solución de *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

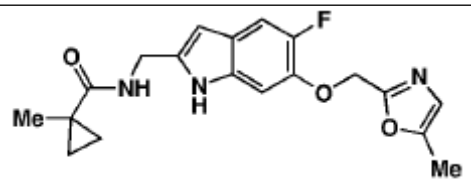
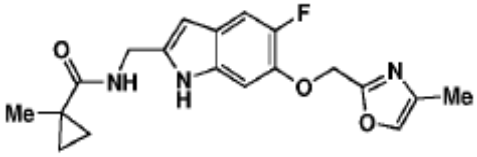
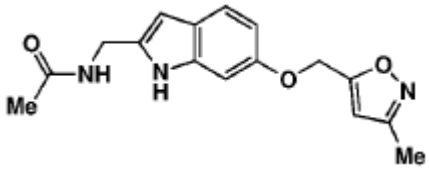
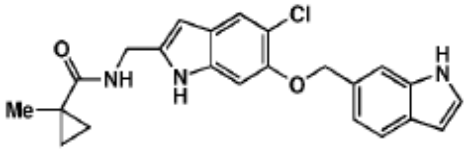
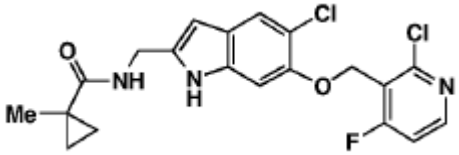
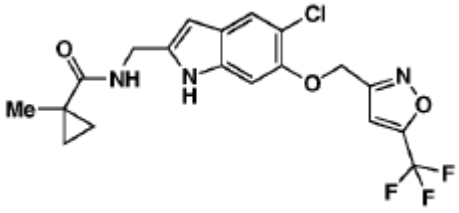
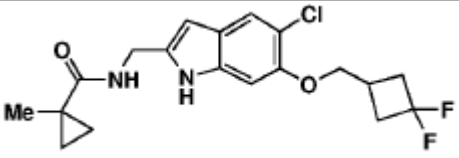
(150 mg, 614 µmol, 1,00 eq) e isoxazol-5-ilmetanol (212 mg, 2,15 mmol, 3,50 eq) en THF (3 mL) se añadieron tributilfosfina (455 µL, 1,84 mmol, 3,00 eq) y TMAD (317 mg, 1,84 mmol, 3,00 eq) bajo N_2. La mezcla se agitó durante 16 h, luego se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 62).** LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}N_3O_3$: 325,14; encontrado 326,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,70 – 6,67 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

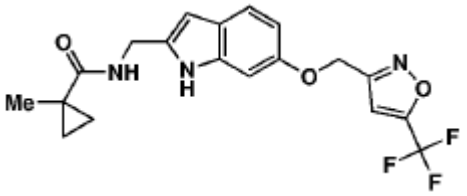
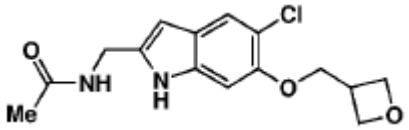
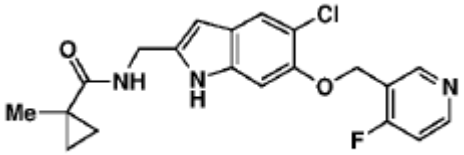
[0823] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-6** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 62** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-6

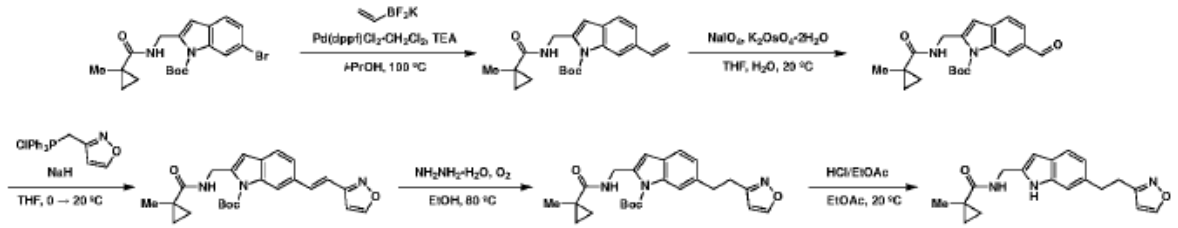
N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
63		*N*-((5-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	389,10	390,1
64		*N*-((5-cloro-6-(furan-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	358,11	359,1
65		*N*-((5-cloro-6-(tiofen-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	374,09	375,0

66		*N*-((5-cloro-6-(furan-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	358,11	359,0
67		*N*-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	389,10	390,0
68		*N*-((6-(isotiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	341,12	342,1
69		*N*-((5-cloro-6-(isotiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	375,08	376,1
70		*N*-((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	373,12	374,1
71		*N*-((5-cloro-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	373,12	374,1
72		*N*-((5-fluoro-6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	411,12	412,0

73		*N*-((5-fluoro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,15	358,0
74		*N*-((5-fluoro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,15	358,2
349		*N*-((6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	299,13	300,1
350		*N*-((6-((1*H*-indol-6-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	407,01	408,8
351		*N*-((5-cloro-6-((2-cloro-4-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	421,08	422,1
352		*N*-((5-cloro-6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	427,09	428,1
353		*N*-((5-cloro-6-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	382,13	383,1

354		1-metil-*N*-((6-((5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	393,13	394,0
355		*N*-((5-cloro-6-(oxetan-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	308,09	309,0
356		*N*-((5-cloro-6-((4-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	387,11	388,3

Ejemplo 9: (Compuesto 75)



Paso 1: 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0824] A una solución de 6-bromo-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,46 mmol, 1,00 eq), viniltrifluoroborato de potasio (658 mg, 4,91 mmol, 2,00 eq) en i-PrOH (10 mL) se añadieron TEA (1,03 mL, 7,37 mmol, 3,00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (200 mg, 245 µmol, 0,10 eq) bajo atmósfera de N_2. El sistema se desgasificó y luego se cargó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{26}N_2O_3$: 354,19; encontrado 355,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: 6-formil-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-

butilo

[0825] A una solución de 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato de terc- *butilo*(800 mg, 2,26 mmol, 1,00 eq) en THF (10 mL) y H_2O (1 mL) se añadieron $NaIO_4$ (1,93 g, 9,03 mmol, 4,00 eq) y osmato de potasio(VI) dihidrato (41,6 mg, 113 µmol, 0,05 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, a continuación se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 45 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 6-formil-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{24}N_2O_4$: 356,17; encontrado 357,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: (*E*)- 6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0826] A una solución de 3-((clorotrifenilfosforanil)metil)isoxazol (575 mg, 1,52 mmol, 1,50 eq) en THF (4 mL) se añadió NaH (101 mg, 2,53 mmol, 60% en aceite mineral, 2,50 eq) en porciones a 0 °C, seguido de 6-formil-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (360 mg, 1,01 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (*E*)- 6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{27}N_3O_4$: 421,20; encontrado 422,2 $[M + H]^+$.

Paso 4: 6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0827] A una solución de (*E*)- 6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc* -butilo (200 mg, 474 µmol, 1,00 eq) en EtOH (3 mL) se añadió $NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (730 mg, 14,2 mmol, 30,1 eq) en atmósfera de O_2 (15 psi). Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 80 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(2-

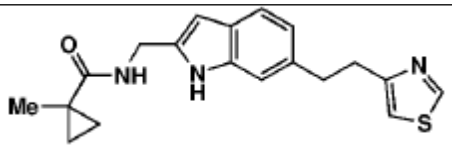
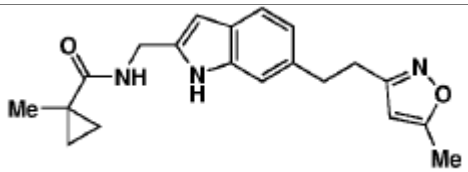
(isoxazol-3-il)etil)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg), que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_4$: 423,22; encontrado 424,2 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

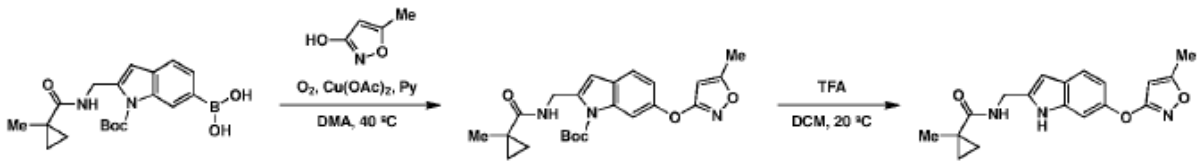
[0828] A una solución de 6-(2-(isoxazol-3-il) etil)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 472 µmol, 1,00 eq) en EtOAc (0,5 mL) se añadió HCl 4 M en EtOAc (1,0 mL, 4,00 mmol, 8,47 eq). La mezcla se agitó durante 0,5 h, a continuación se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 75**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{21}N_3O_2$: 323,16; encontrado 324,2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,00 – 2,94 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

[0829] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-7** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 75** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-7

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
76		1-metil-N-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	339,14	340,2
77		1-metil-N-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1H-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	337,18	338,2

Ejemplo 10: (Compuesto 78)



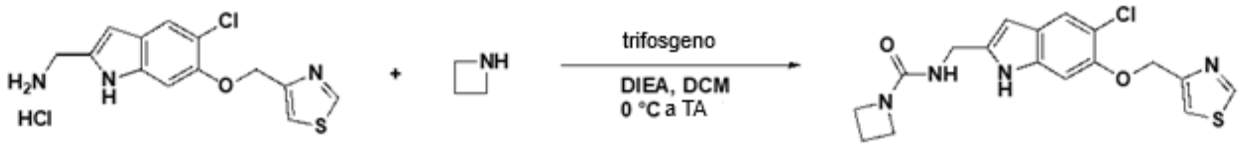
Paso 1: 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0830] A una solución de ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-6-il)borónico (150 mg, 403 µmol, 1,00 eq) en DMA (2 mL) se añadieron 5-metilisoxazol-3-ol (60 mg, 604 µmol, 1,50 eq), piridina (165 µL, 2,01 mmol, 5,00 eq), $Cu(OAc)_2$ (183 mg, 1,01 mmol, 2,50 eq) y tamices moleculares de 4 Å (200 mg). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 16 h bajo O_2. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se filtró, se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{27}N_3O_5$: 425,20; encontrado 326,1 : $[M - Boc + H]^+$.

Paso 2: 1-metil-*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida

[0831] A una solución de 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 70,5 µmol, 1,00 eq) en DCM (0,8 mL) se añadió TFA (0,2 mL) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-metil-*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (**Compuesto 78)**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}N_3O_3$: 325,14; encontrado 326,0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,01 – 0,99 (m, 2H), 0,55 – 0,52 (m, 2H)

Ejemplo 11: (Compuesto 81)

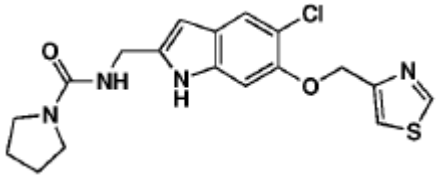


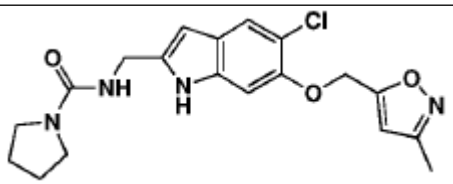
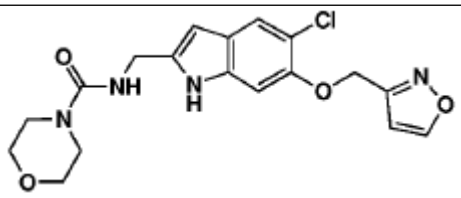
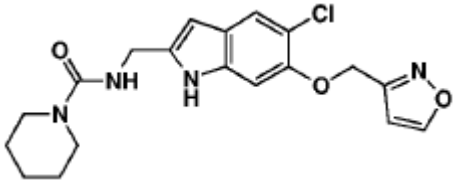
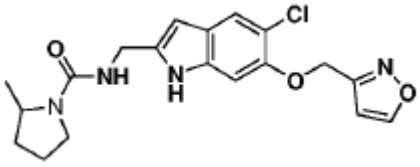
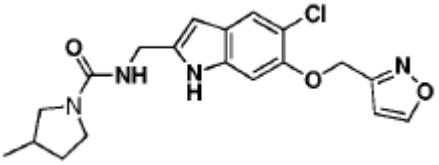
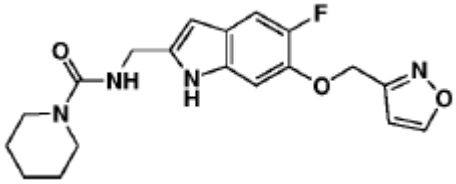
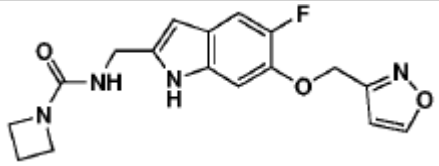
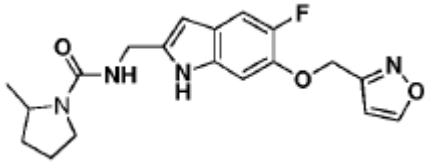
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

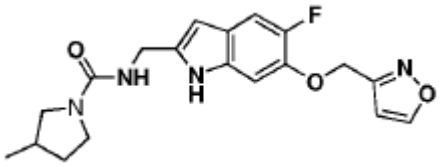
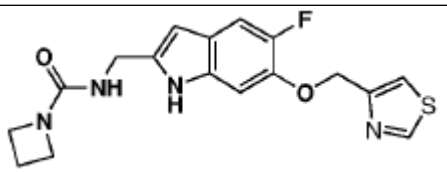
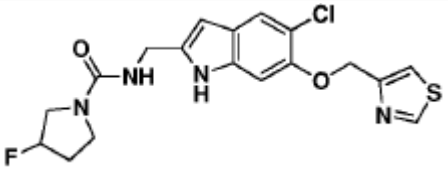
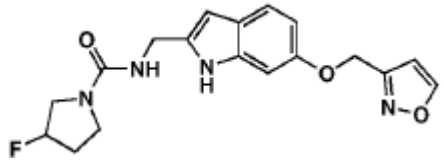
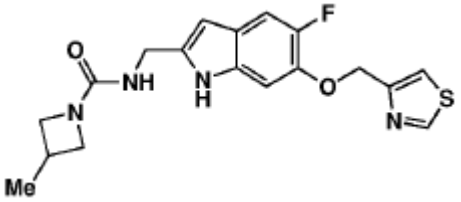
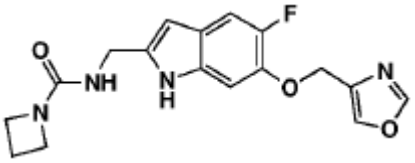
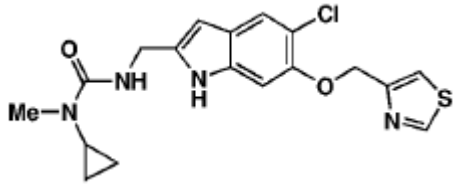
[0832] Un matraz de tres bocas de 100 mL equipado con una barra agitadora se cargó con trifosgeno (76 mg, 404 mmol, 0,50 eq) y DCM (1,5 mL). La solución se desgasificó con N_2 tres veces y se enfrió a 0 °C, luego se agregó gota a gota lentamente a 0 °C una solución de clorhidrato de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (150 mg, 510 µmol, 1,00 eq), azetidina (68,9 µL, 1,02 mmol, 2,00 eq) y DIEA (355 µL, 2,04 mmol, 4,00 eq) en DCM (1,5 mL). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente, a continuación se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL), y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (**Compuesto 81**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{17}ClN_4O_2S$: 376,08; encontrado 377,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,75 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 2,18 – 2,08 (m, 2H).

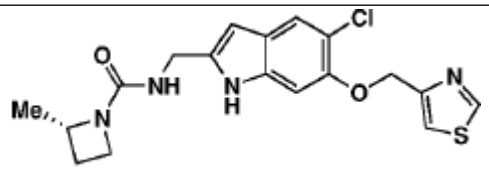
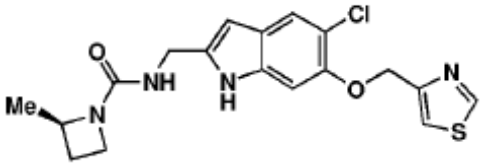
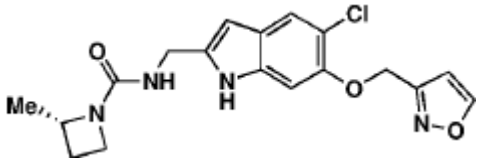
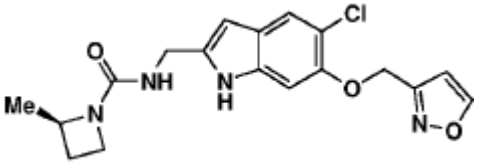
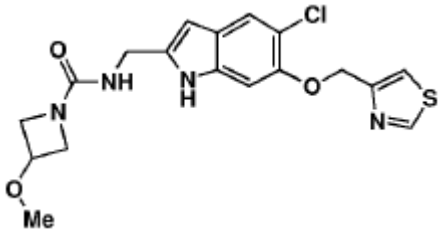
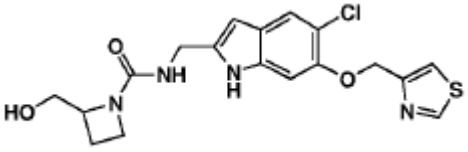
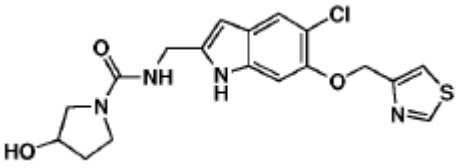
[0833] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-8** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 81** utilizando los materiales de partida apropiados.

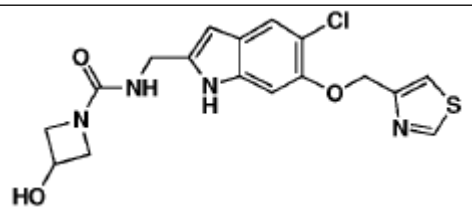
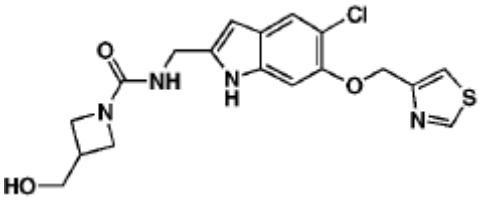
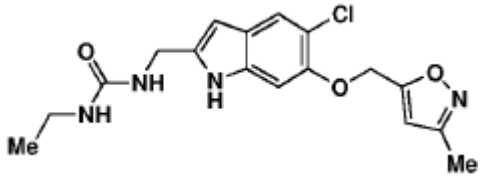
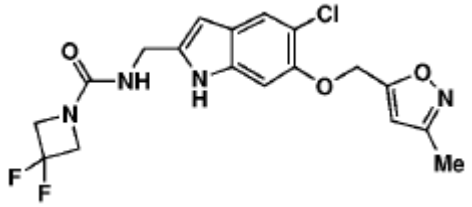
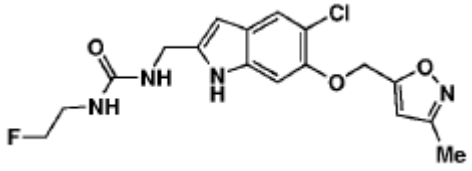
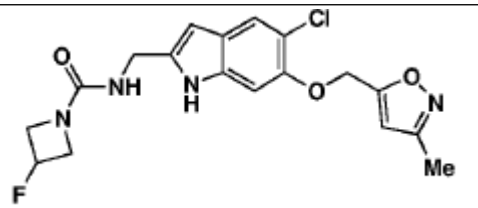
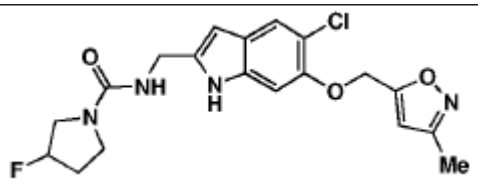
Tabla T-8

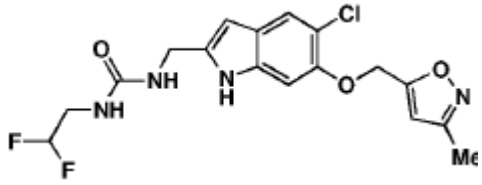
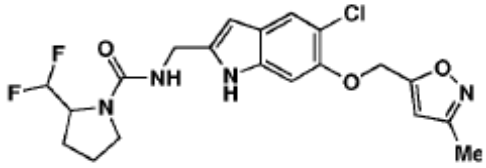
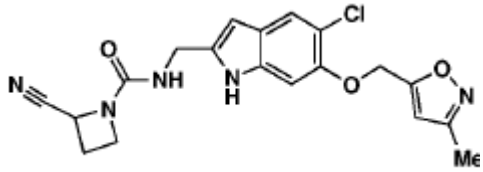
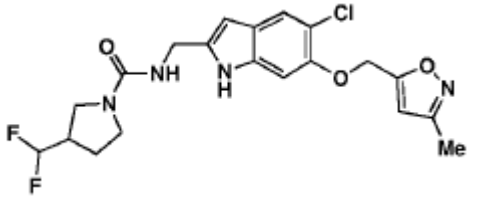
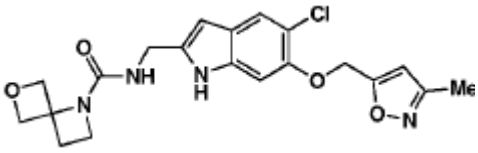
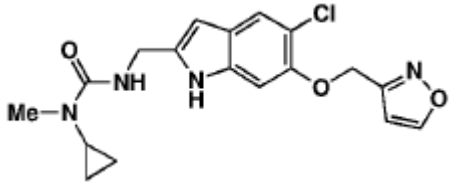
N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
82		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	390,09	391,1

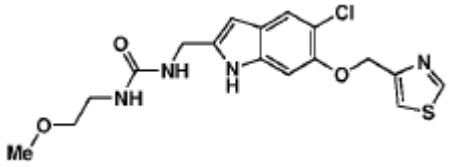
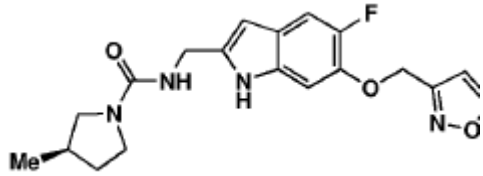
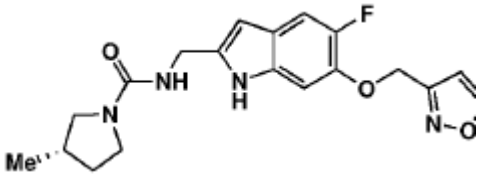
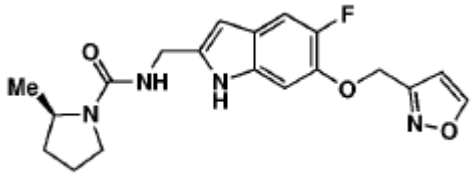
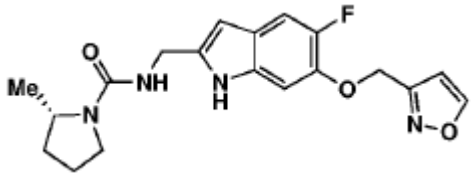
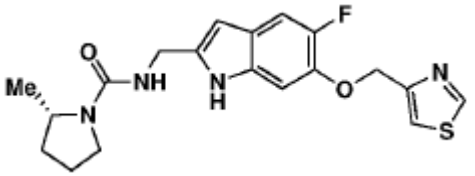
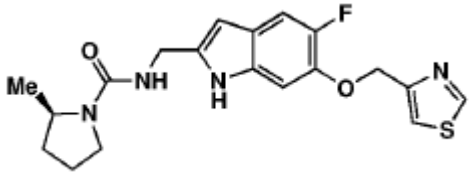
83		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	388,13	389,0
84		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)morfolina-4-carboxamida	390,11	391,1
85		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida	388,13	389,1
86		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida	388,13	389,1
87		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida	388,13	389,1
88		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida	372,16	373,0
89		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	344,13	345,0
90		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-	372,16	373,0

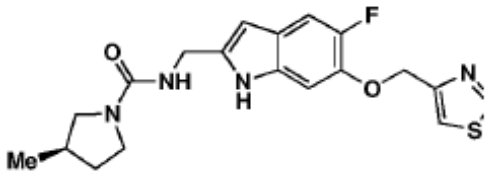
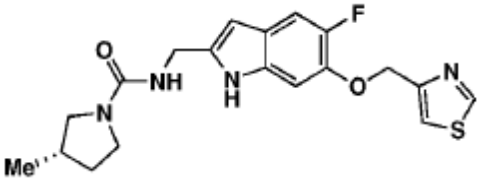
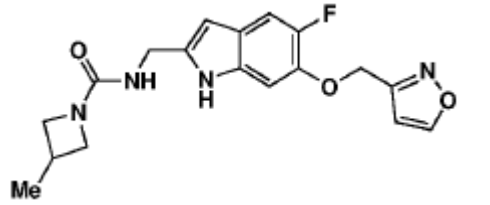
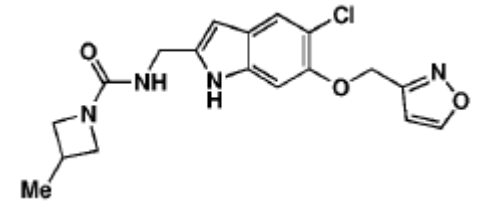
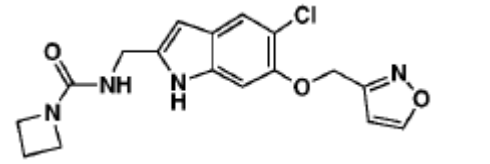
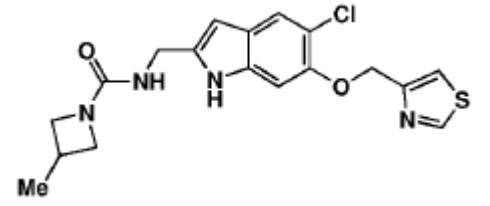
		carboxamida		
91		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida	372,16	373,2
92		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	360,11	361,1
93		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida	408,08	409,1
200		3-fluoro-*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	358,14	358,8
357		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida	374,12	375,2
358		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	344,13	345,1
359		3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1-metilurea	390,09	391,2

360		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida	390,09	391,3
361		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida	390,09	391,3
362		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida	374,11	375,3
363		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilazetidina-1-carboxamida	374,11	375,3
364		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metoxiazetidina-1-carboxamida	406,09	407,1
365		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxamida	406,09	407,2
366		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida	406,09	407,2

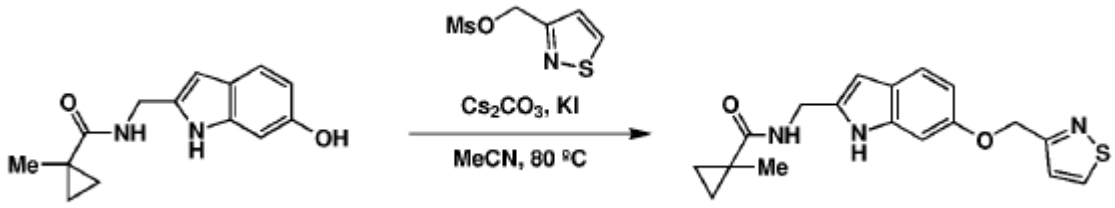
367		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida	392,07	393,1
368		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxamida	406,09	407,2
369		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-etilurea	362,11	363,1
370		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida	410,10	411,2
371		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(2-fluoroetil)urea	380,11	381,2
372		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida	392,11	393,2
373		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoropirrolidina-1-	406,12	407,2

		carboxamida		
374		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(2,2-difluoroetil)urea	398,10	399,2
375		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxamida	438,13	439,0
376		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianoazetidina-1-carboxamida	399,11	400,2
377		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxamida	438,13	439,2
378		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-6-oxa-1-azaespiro[3,3]heptano-1-carboxamida	416,13	417,2
379		3-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-ciclopropil-1-metilurea	374,11	375,2

380		1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(2-metoxietil)urea	394,09	395,1
381		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida	372,16	373,4
382		(*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida	372,16	373,4
383		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida	372,16	373,4
384		(*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida	372,16	373,3
385		(*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida	388,14	389,1
386		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida	388,14	389,4

387		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida	388,14	389,1
388		(*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida	388,14	389,1
389		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida	358,14	359,2
390		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida	374,11	375,2
79		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	360,10	361,2
80		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilazetidina-1-carboxamida	390,09	391,2

Ejemplo 12: (Compuesto 94)

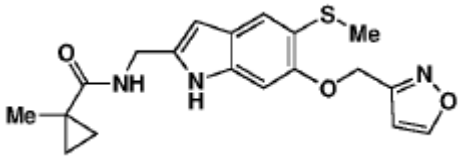
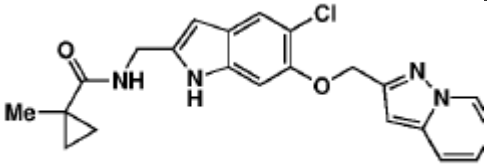


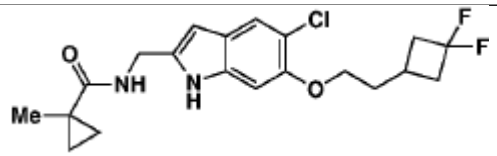
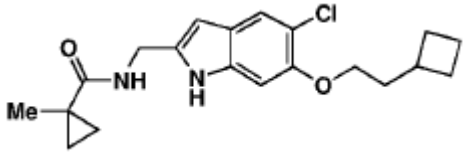
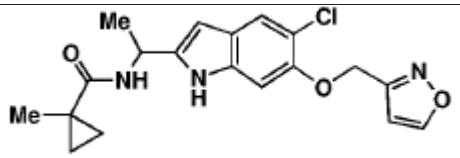
Paso 1: *N*-((6-(isotiazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0834] A una mezcla de metanosulfonato de isotiazol-3-ilmetilo (120 mg, 621 µmol, 1,00 eq) y *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (152 mg, 622 µmol, 1,00 eq) en MeCN (5 mL) se añadieron KI (206 mg, 1,24 mmol, 2,00 eq) y Cs_2CO_3 (405 mg, 1,24 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 ºC y se agitó durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-(isotiazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 94**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}N_3O_2S$: 341,12; encontrado 342,1 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,70 – 6,67 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

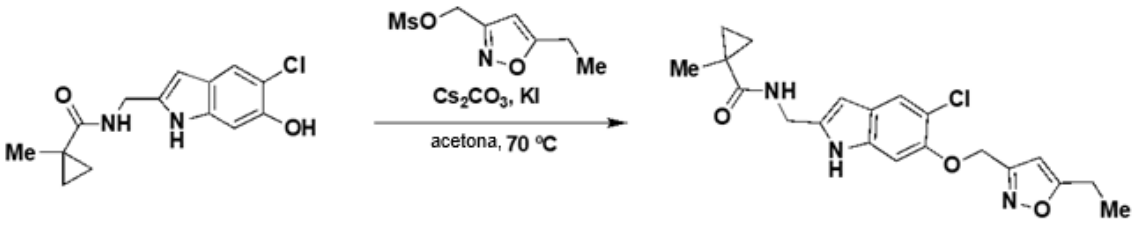
[0835] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-8.1** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 94** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-8.1

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
391		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(metiltio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	371,13	372,1
392		*N*-((5-cloro-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	408,14	409,1

393		*N*-((5-cloro-6-(2-(3,3-difluorociclobutil)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	396,14	397,1
394		*N*-((5-cloro-6-(2-ciclobutiletoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	360,16	361,2
395		*N*-(1-(5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)etil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	373,12	374,1

Ejemplo 13: (Compuesto 95)

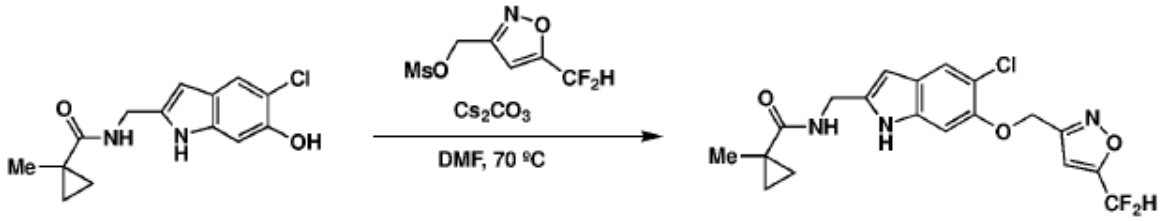


Paso 1: (*N*-((5-cloro-6-((5-etilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0836] A una mezcla de metanosulfonato de (5-etilisoxazol-3-il)metilo (132 mg, 645 µmol, 1,00 eq) y *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (300 mg, 645 µmol, 60% de pureza, 1,00 eq) en acetona (1 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (210 mg, 645 µmol, 1,00 eq) y KI (7,50 mg, 45,2 µmol, 0,07 eq). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (3 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((5-etilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 95**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{22}ClN_3O_3$: 387,13; encontrado 388,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 10,82 (s, 1H), 8,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,80 – 2,74 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,01 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,53 (m, 2H).

Ejemplo 14: (Compuesto 96)



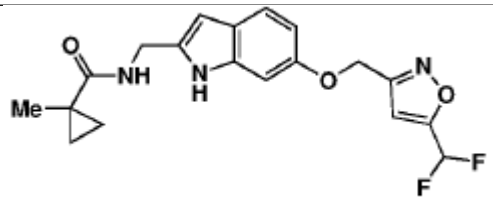
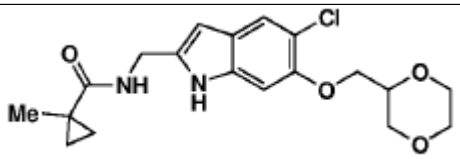
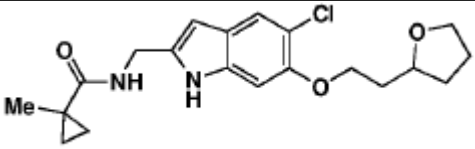
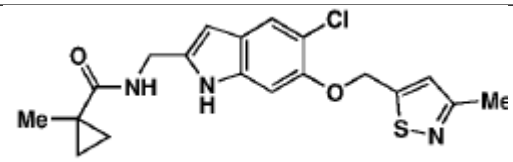
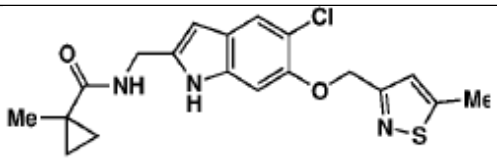
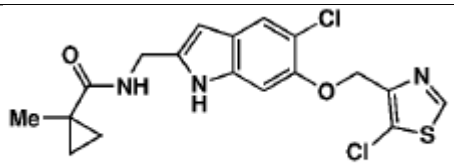
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-((5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0837] A una solución de metanosulfonato de (5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metilo (100 mg, 441 µmol, 1,23 eq) y *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 358 µmol, 1,00 eq) en DMF (2 mL) se añadió Cs_2CO_3 (233 mg, 717 µmol, 2,00 eq). La mezcla resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. A continuación la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 96**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{18}ClF_2N_3O_3$: 409,10; encontrado 409,9 $[M + H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,50 – 7,23 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,52 (m, 2H).

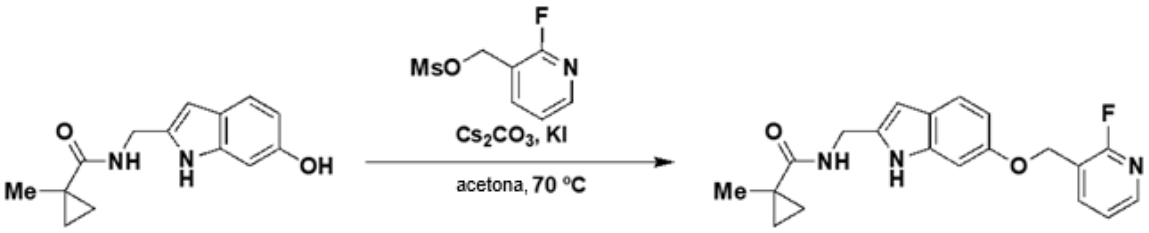
[0838] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-9** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 96** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-9

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

97		*N*-((6-((5-(difluorometil)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	375,14	376,0
396		*N*-((6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	378,13	379,2
397		*N*-((5-cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	376,16	377,3
398		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisotiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	389,10	390,2
399		*N*-((5-cloro-6-((5-metilisotiazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	389,10	390,2
400		*N*-((5-cloro-6-((5-clorotiazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	409,04	410,1

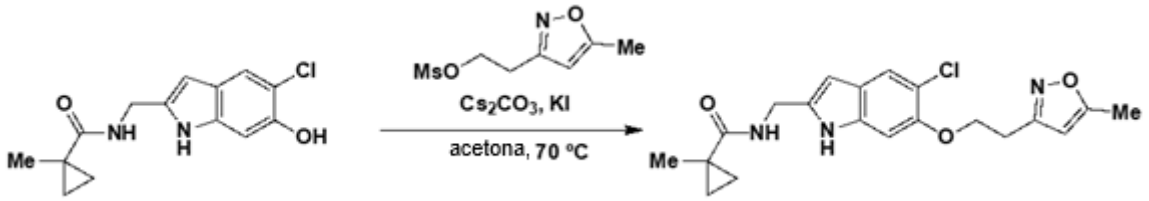
Ejemplo 15: (Compuesto 98)



Paso 1: *N*-((6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida formato

[0839] A una solución de metanosulfonato de (2-fluoropiridin-3-il)metilo (150 mg, 614 µmol, 1,00 eq) y *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (126 mg, 614 µmol, 1,00 eq) en acetona (3 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (200 mg, 614 µmol, 1,00 eq) y KI (7,14 mg, 42,9 µmol, 0,07 eq). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (5 mL) y se agitó durante 3 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (4 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio formato de *N*-((6-((2-fluoropiridin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 98**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{20}FN_3O_2$: 353,15; encontrado 354,1 $[M + H]^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,38 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,70 – 6,68 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,97 (m, 2H), 0,53 – 0,51 (m, 2H)

Ejemplo 16: (Compuesto 99)



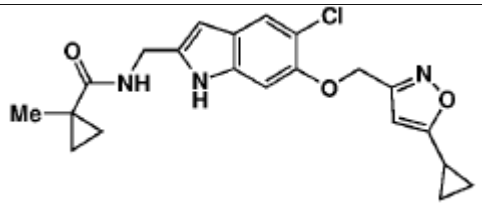
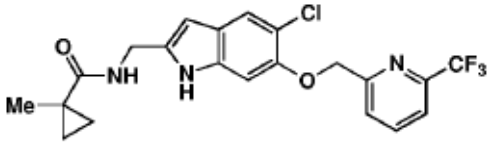
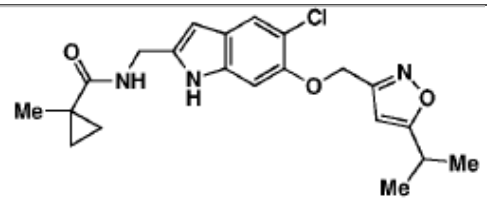
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0840] A una solución de metanosulfonato de 2-(5-metilisoxazol-3-il)etilo (150 mg, 497 µmol, 68% de pureza, 1,00 eq) y *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (138 mg, 497 µmol, 1,00 eq) en acetona (2 mL) se añadieronCs_2CO_3 (161 mg, 497 µmol, 1,00 eq) y KI (5,78 mg, 347 µmol, 0,07 eq). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante

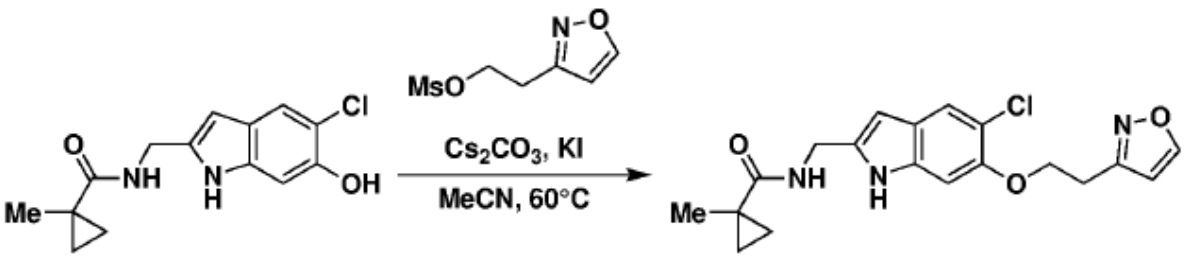
4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (5 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 99**) LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$: 387,13; encontrado 388,2 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,25 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,08 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,02 – 0,97 (m, 2H), 0,56 – 0,50 (m, 2H).

[0841] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-10** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 99** utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA T-10

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
100		*N*-((5-cloro-6-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	399,13	400,1
101		*N*-((5-cloro-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	437,11	438,1
102		*N*-((5-cloro-6-((5-isopropilisoxazol-3-il)metoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	401,15	402,1

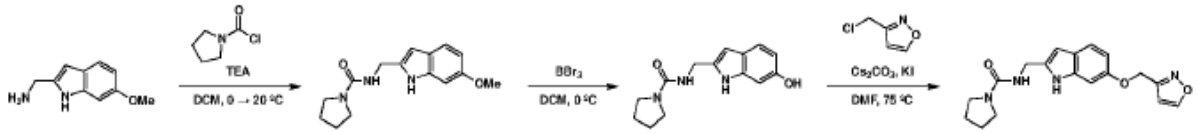
Ejemplo 17: (Compuesto 103)



Paso 1: *N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0842] A una mezcla de metanosulfonato de 2-(isoxazol-3-il)etilo (100 mg, 523 µmol, 1,00 eq) y *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (150 mg, 538 µmol, 1,00 eq) en MeCN (4 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (210 mg, 646 µmol, 1,20 eq) y KI (89 mg, 538 µmol, 1,00 eq). La reacción se calentó hasta 60 ºC y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il) etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 103**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}ClN_3O_3$: 373,12; encontrado 374,0 $[M + H]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,52 (m, 2H).

Ejemplo 18: (Compuesto 104)



Paso 1: *N*-((6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

[0843] A una solución de (6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metanamina (600 mg, 3,40 mmol, 1,00 eq) y TEA (948 µl, 6,81 mmol, 2,00 eq) en DCM (6 ml) a 0 °C se añadió cloruro de pirrolidina-1-carbonilo (600 µl, 5,11 mmol, 1,50 eq). Luego se dejó calentar la reacción a 20 °C y se agitó durante 1 h, luego se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en

Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{19}N_3O_2$: 273,15; encontrado 274,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

[0844] A una solución de *N*-((6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida (720 mg, 2,63 mmol, 1,00 eq) en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió BBr_3 (10,5 mmol, 1,02 mL, 4,00 eq) gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{17}N_3O_2$: 259,13; encontrado 260,1 $[M + H]^+$.

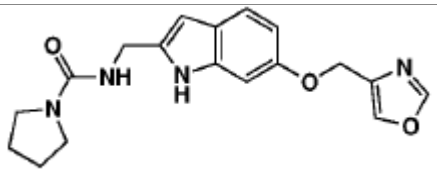
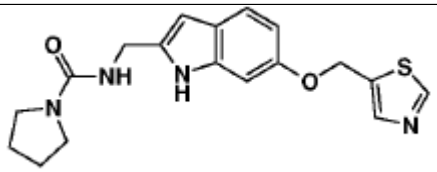
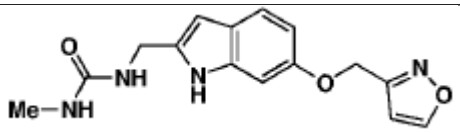
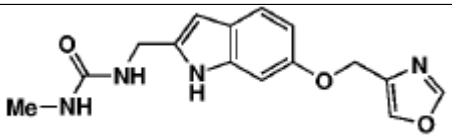
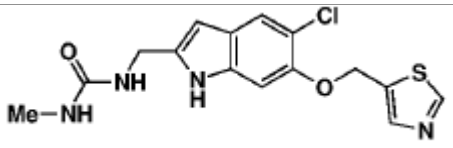
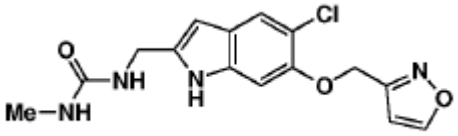
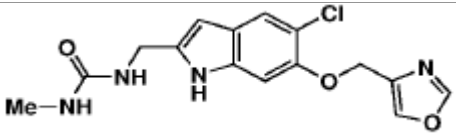
Paso 3: *N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida

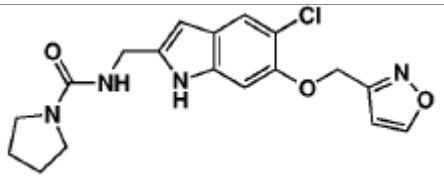
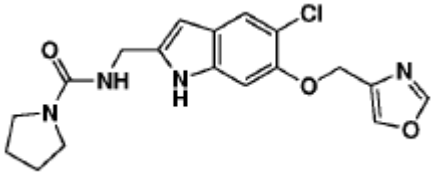
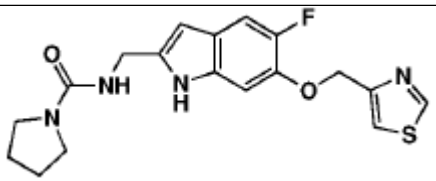
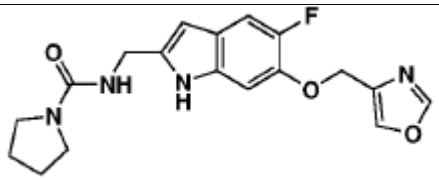
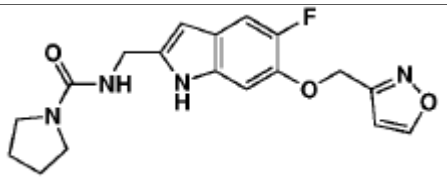
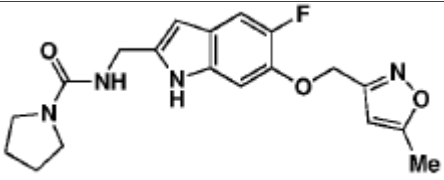
[0845] A una solución de *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida (100 mg, 386 µmol, 1,00 eq) y 3-(clorometil)isoxazol (55 mg, 462 µmol, 1,20 eq) en DMF (1 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (126 mg, 386 µmol, 1,00 eq) y KI (5 mg, 27,0 µmol, 0,07 eq) y la mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (5 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida (**Compuesto 104**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{20}N_4O_3$: 340,15; encontrado 341,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,74 – 4,71 (m, 1H), 4,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 4H), 1,93 – 1,90 (m, 4H).

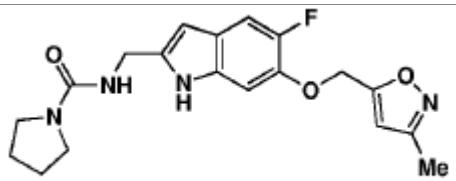
[0846] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-11** se sintetizaron utilizando procedimientos similares a los **Compuestos 103 y 104** utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA T-11

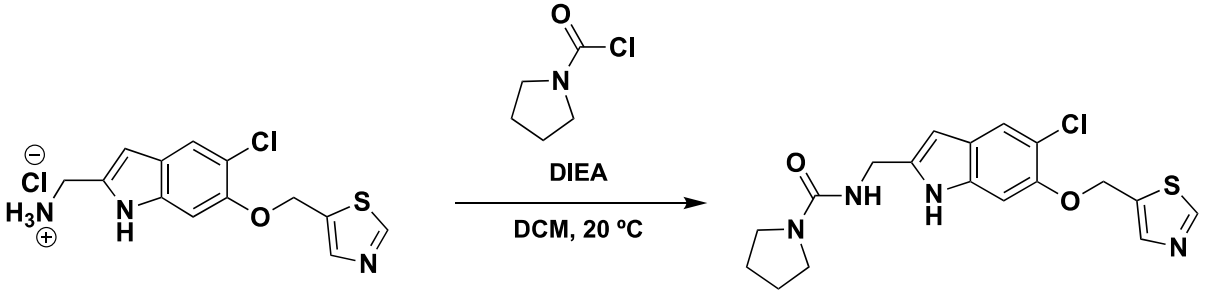
N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

105		*N*-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	340,15	341,2
106		*N*-((6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	356,13	357,1
107		1-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	300,12	301,0
108		1-metil-3-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea	300,12	300,9
109		1-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	350,06	351,0
110		1-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	334,08	334,8
111		1-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	334,08	334,8

112		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	374,11	375,1
113		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	374,11	375,2
114		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	374,12	375,0
115		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	358,14	359,0
116		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	358,14	359,1
117		*N*-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	372,16	373,0

118		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	372,16	373,0

Ejemplo 19: (Compuesto 119)



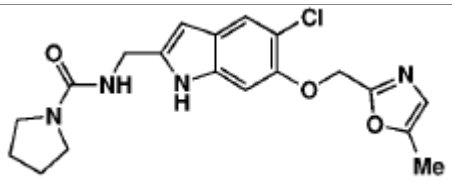
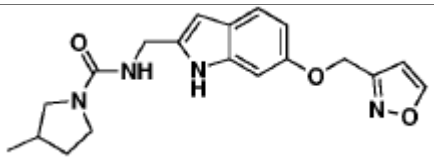
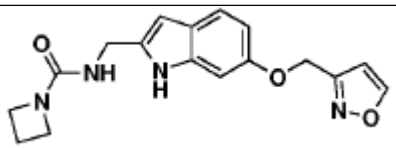
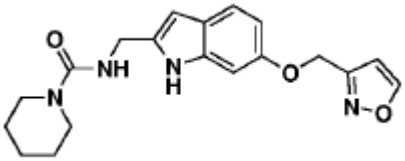
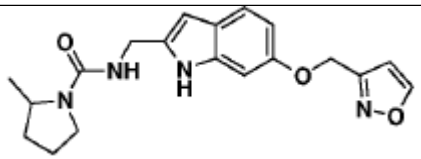
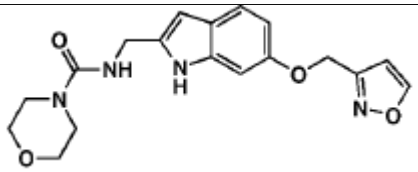
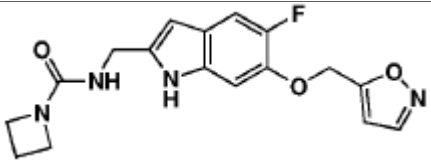
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) pirrolidina-1-carboxamida

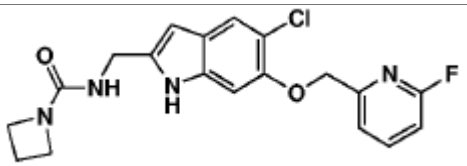
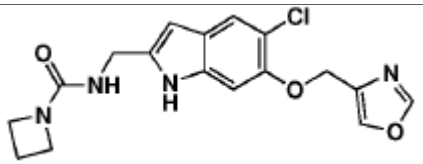
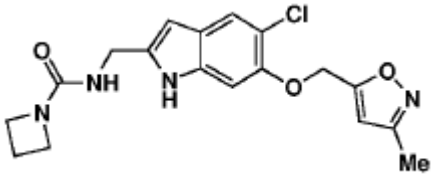
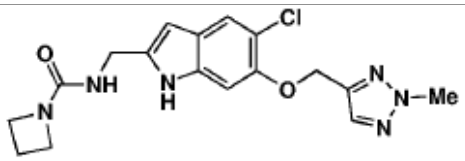
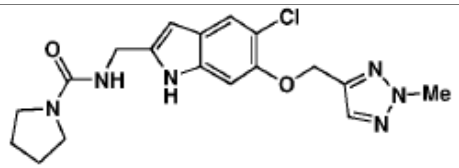
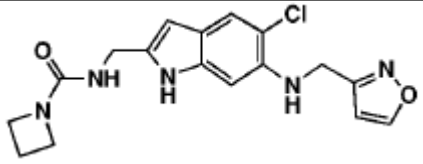
[0847] A una solución de cloruro de pirrolidina-1-carbonilo (85 µl, 736 µmol, 1,50 eq) y cloruro de hidrógeno de (5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metanamina (180 mg, 491 µmol, 1,00 eq) en DCM (3 ml) se añadió DIEA (260 µl, 1,47 mmol, 3,00 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Purificación por HPLC preparativa para dar *N*-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) pirrolidina-1-carboxamida (**Compuesto 119**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}ClN_4O_2S$: 390,09; encontrado 391,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,36 (s, 4 H), 1,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H).

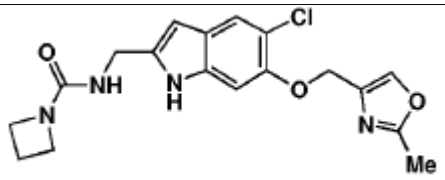
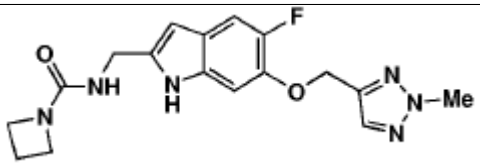
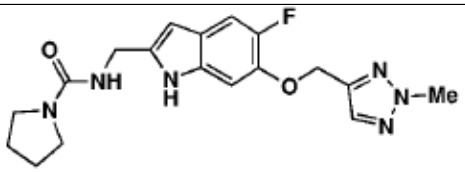
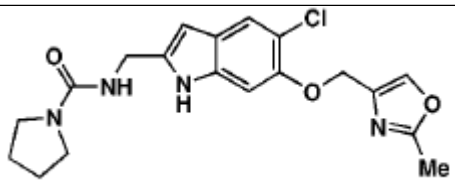
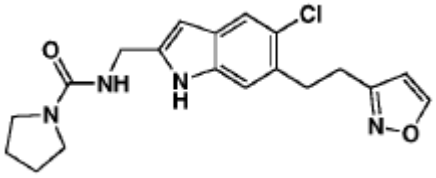
[0848] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-12** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 119** utilizando los materiales de partida apropiados.

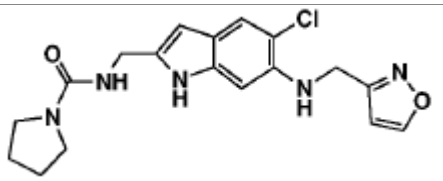
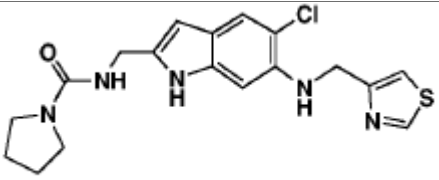
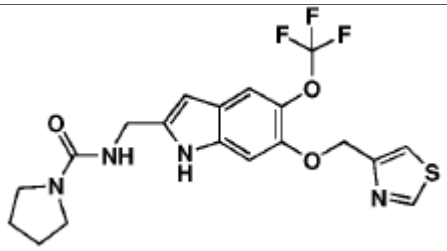
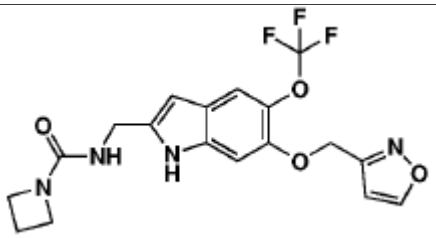
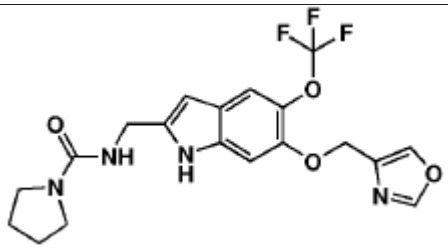
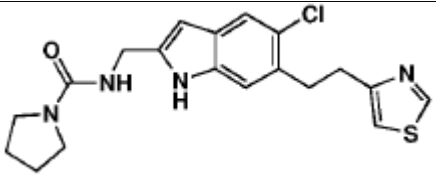
Tabla T-12

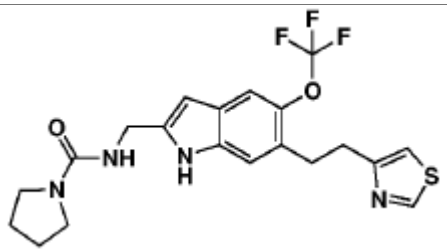
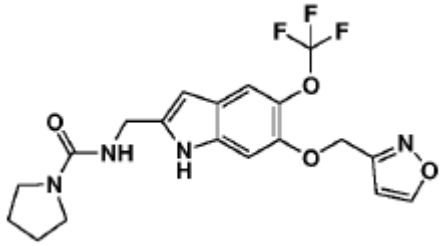
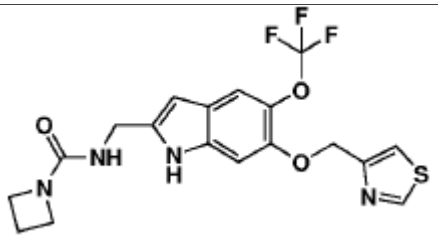
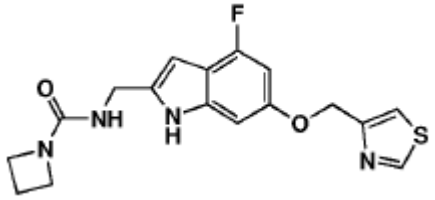
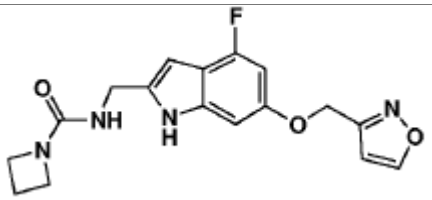
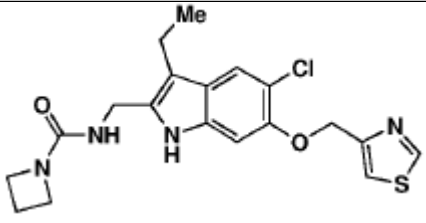
N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

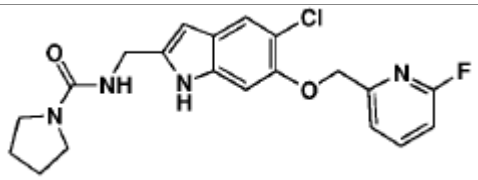
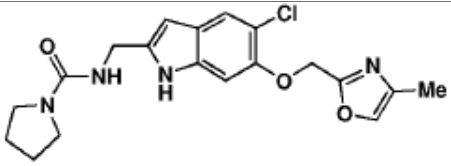
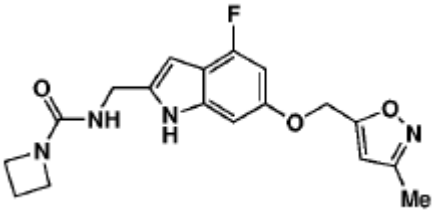
120		*N*-((5-cloro-6-((5-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	388,13	389,0
121		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida	354,17	354,9
122		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	326,14	326,8
123		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)piperidina-1-carboxamida	354,17	354,8
124		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida	354,17	354,7
199		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)morfolina-4-carboxamida	356,14	356,8
401		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-	344,13	345,2

		1-carboxamida		
402		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	388,11	389,2
403		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	360,10	361,2
404		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	374,11	375,2
405		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	374,13	375,1
406		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	388,14	389,1
407		*N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-	359,11	360,1

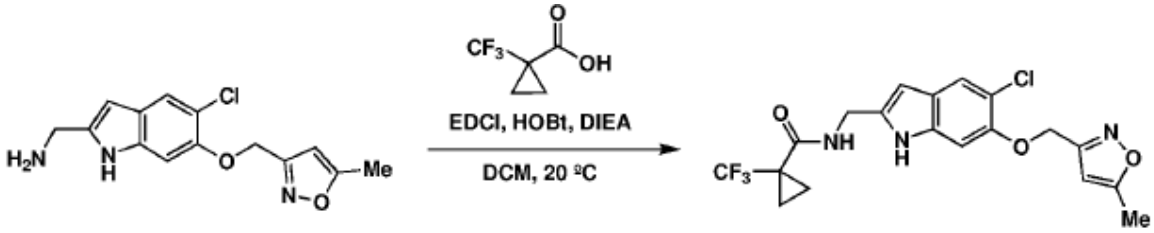
		il)metil)azetidina-1-carboxamida		
408		*N*-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	374,11	375,2
409		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	358,16	359,1
410		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	372,12	373,4
411		*N*-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	388,13	389,3
412		*N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	372,14	373,1

413		*N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	373,13	374,1
414		*N*-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	389,11	390,1
415		*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	440,11	441,1
416		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	410,12	411,1
417		*N*-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	424,14	425,3
418		*N*-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-	388,11	389,3

		1-carboxamida		
419		*N*-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	438,13	439,1
420		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	424,14	425,1
421		*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	426,10	427,1
422		*N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	360,11	361,1
423		*N*-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	344,13	345,1
424		*N*-((5-cloro-3-etil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	404,11	403,1 [M – H]$^-$

425		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	402,13	403,1
426		*N*-((5-cloro-6-((4-metiloxazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	388,13	389,2
427		*N*-((4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	358,14	359,2

Ejemplo 20: (Compuesto 125)



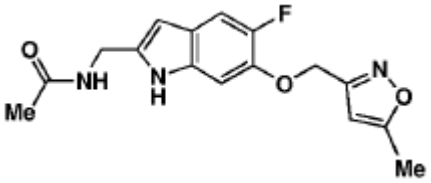
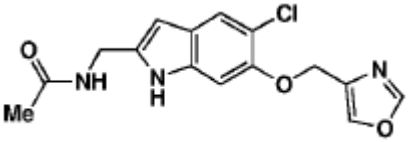
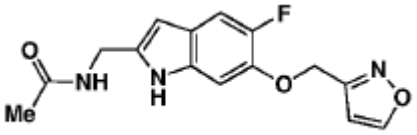
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida

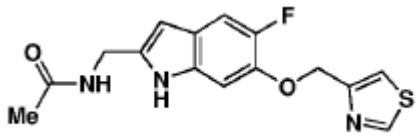
[0849] A una solución de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (47,0 mg, 304 µmol, 1,00 eq) en DCM (1 mL) se añadieron HOBt (45,0 mg, 335 µmol, 1,10 eq) y EDCI (64,0 mg, 335 µmol, 1,10 eq) bajo N_2. La mezcla se agitó durante 0,5 h, luego se añadieron (5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (100 mg, 305 µmol, 1,00 eq) y DIEA (106 ml, 609 µmol, 2,00 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 125**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{17}ClF_3N_3O_3$: 427,09; encontrado 428,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 8,27 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,37 – 1,35 (m, 2H), 1,25 – 1,22 (m, 2H).

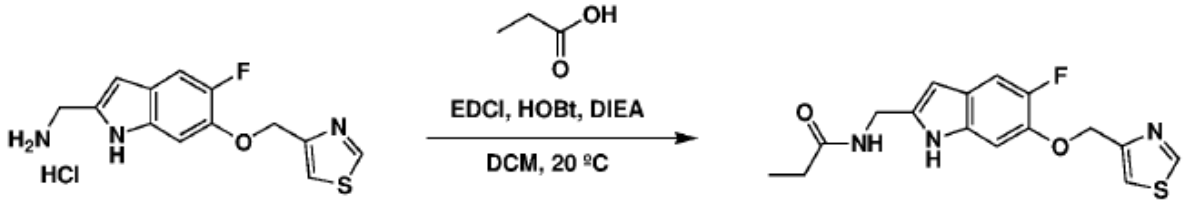
[0850] Los siguientes compuestos de la Tabla **T-12.1** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 125** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-12.1

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
205		*N*-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	317,12	318,2
206		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	319,07	320,1
207		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	303,10	304,2

208		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	319,08	320,1

Ejemplo 21: (Compuesto 126)



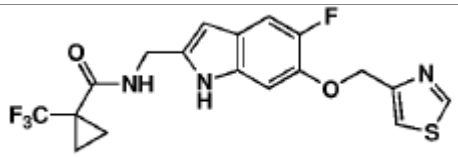
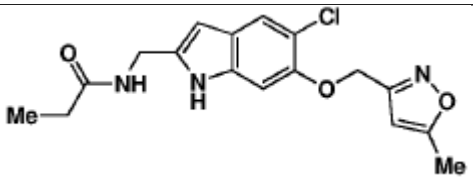
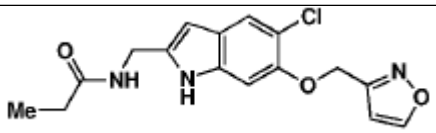
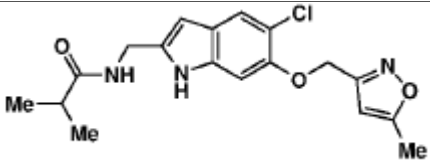
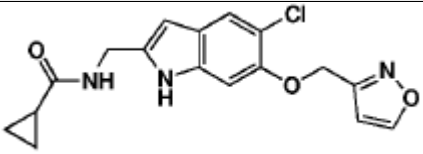
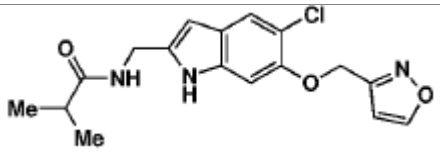
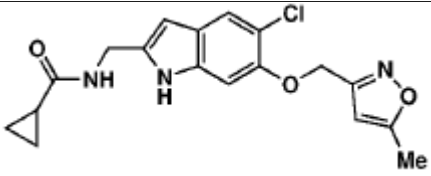
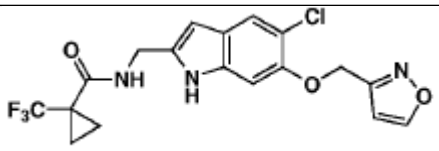
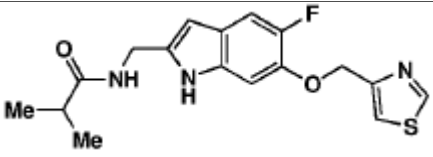
Paso 1: *N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida

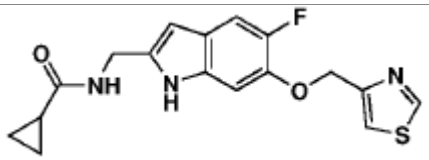
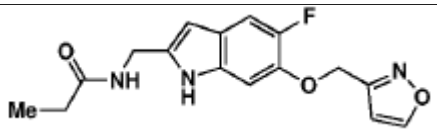
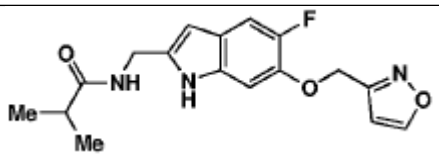
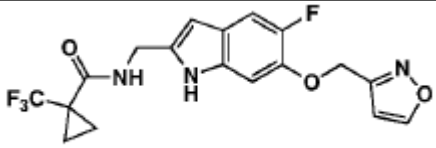
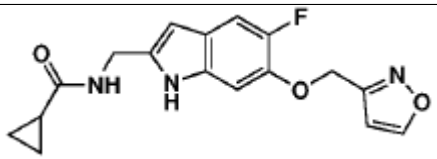
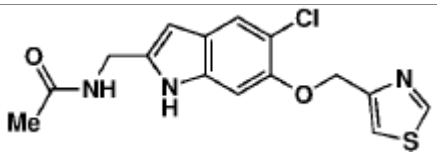
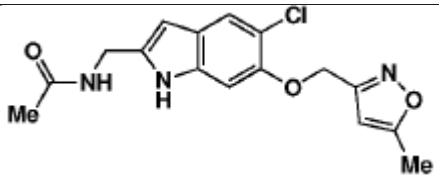
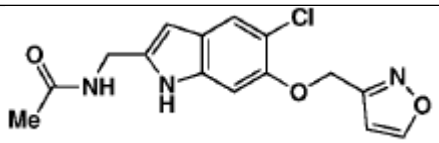
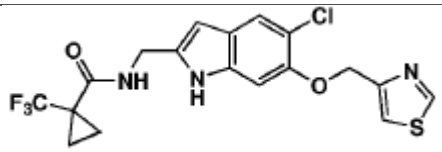
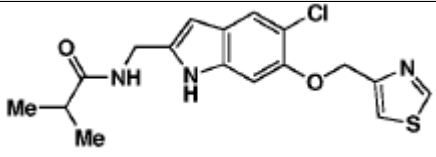
[0851] A una solución de ácido propiónico (23,6 mg, 318 µmol, 1,00 eq) en DCM (1,5 mL) se añadieron HOBt (47,3 mg, 350 µmol, 1,10 eq) y EDCI (67,2 mg, 350 µmol, 1,10 eq). La mezcla se agitó durante 0,5 h, luego se añadieron DIEA (111 µL, 637 µmol, 2,00 eq) y clorhidrato de (5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (100 mg, 318 µmol, 1,00 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió luego en H_2O (3 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 mL), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 3 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida (**Compuesto 126**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{16}FN_3O_2S$: 333,09; encontrado 334,0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,21 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,14 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

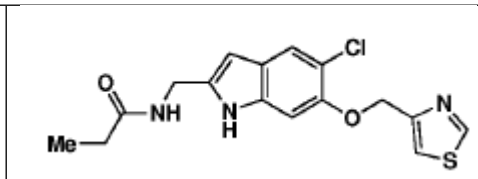
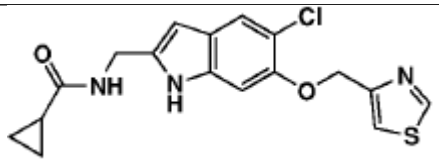
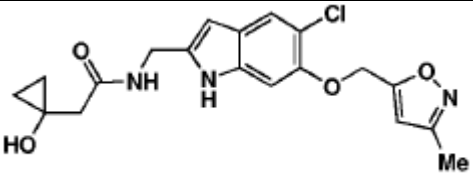
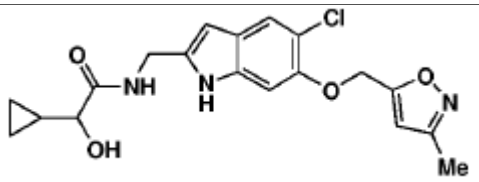
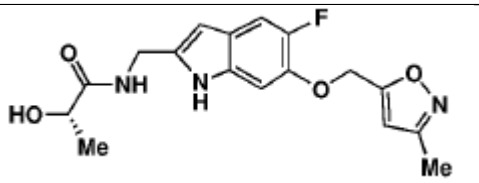
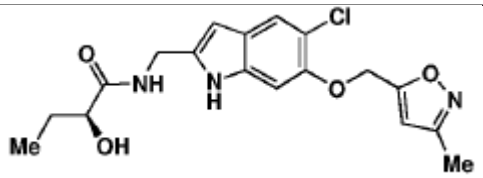
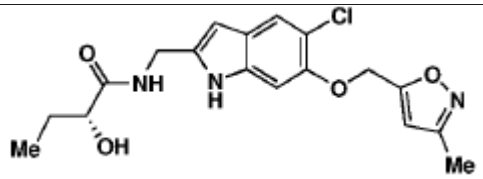
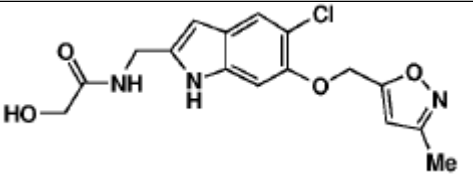
[0852] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-13** se sintetizaron utilizando procedimientos similares a los **Compuestos 125 y 126** utilizando los materiales de partida apropiados.

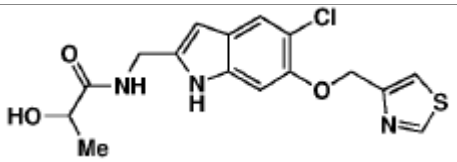
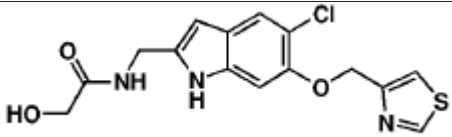
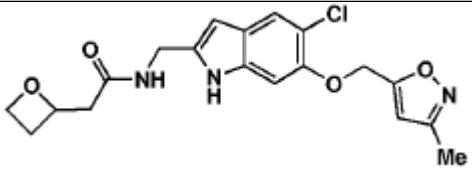
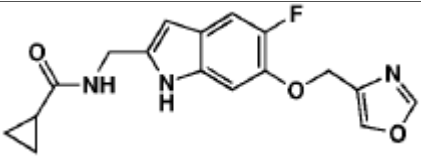
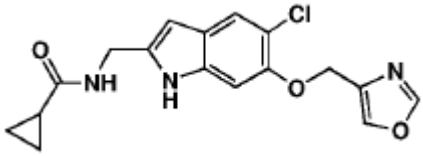
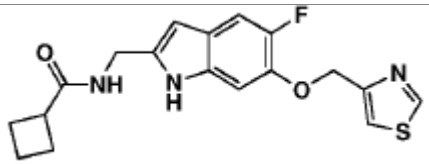
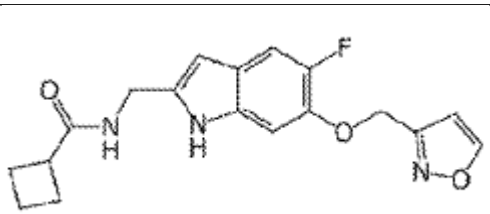
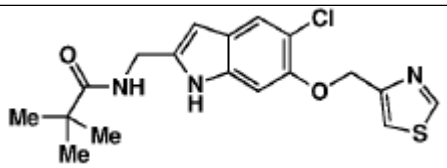
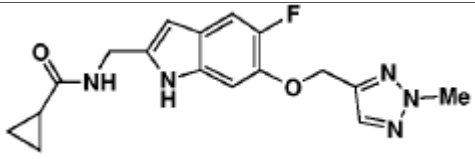
Tabla T-13

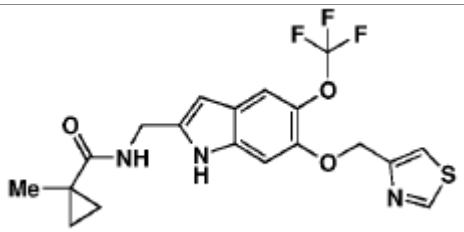
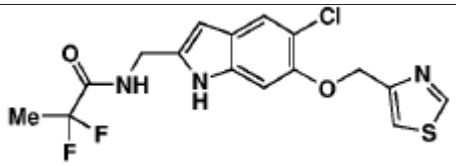
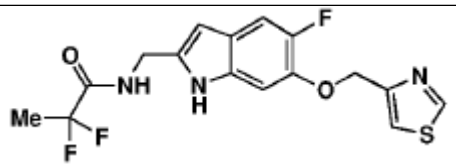
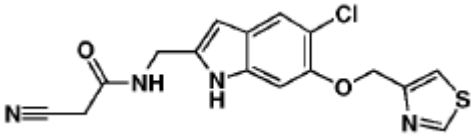
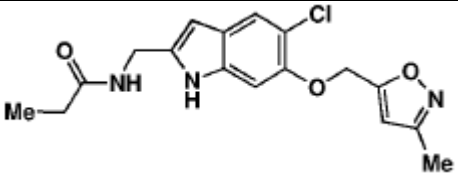
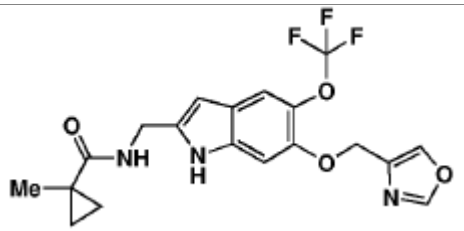
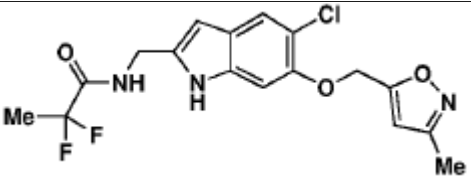
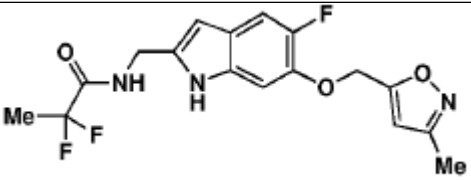
N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

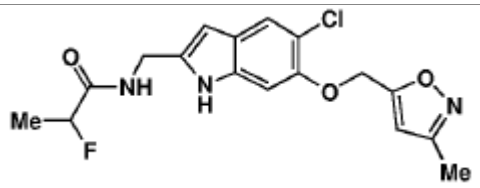
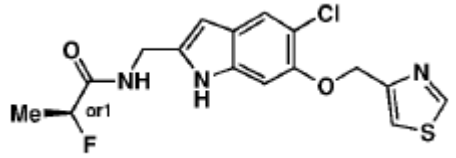
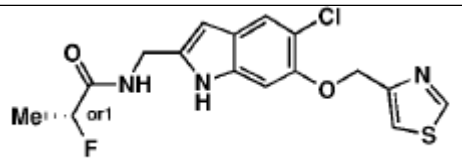
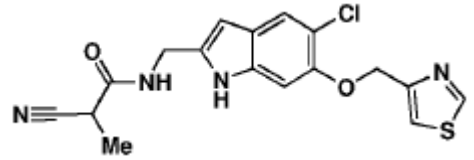
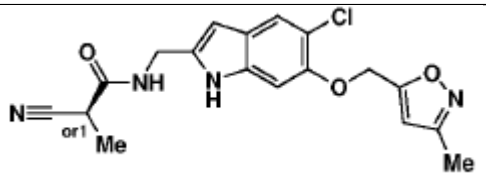
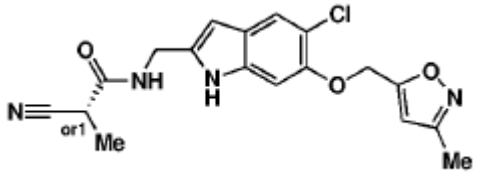
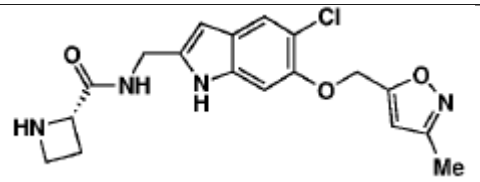
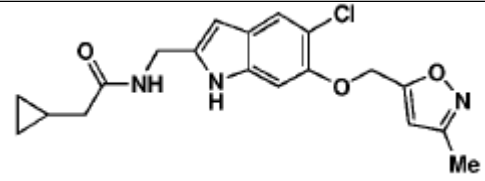
127		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida	413,08	413,9
128		*N*-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	347,10	348,1
129		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	333,09	334,1
130		*N*-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida	361,12	334,1
131		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	345,09	346,1
132		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida	347,10	348,2
133		*N*-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	359,10	360,1
134		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida	413,08	414,0
135		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida	347,11	348,0

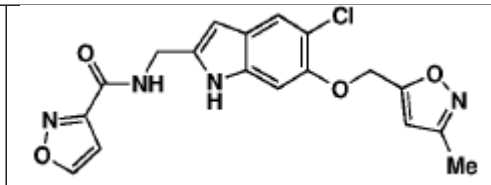
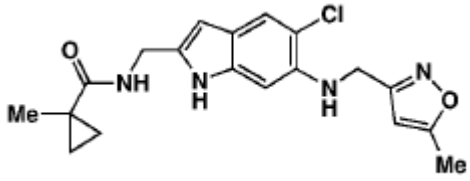
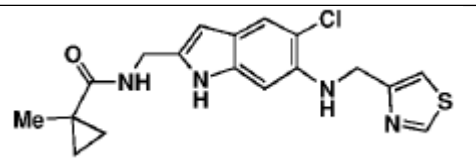
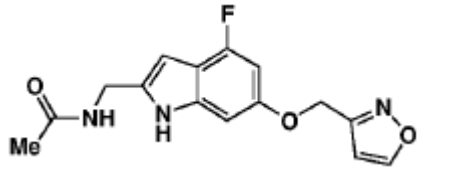
136		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	345,09	346,1
137		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	317,12	318,2
138		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida	331,13	332,2
139		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida	397,10	398,0
140		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	329,12	330,0
141		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	335,05	336,1
142		*N*-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	333,09	334,0
143		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	319,07	320,0
144		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxamida	429,05	429,9
145		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida	363,08	364,0

146		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	349,07	350,1
147		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	361,07	361,9
237		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(1-hidroxiciclopropil)acetamida	389,11	390,1
238		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-ciclopropil-2-hidroxiacetamida	389,11	390,0
239		(S)-N-*((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida*	347,13	348,3
240		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxibutanamida	377,11	378,1
241		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxibutanamida	377,11	378,2
242		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida	349,08	350,1

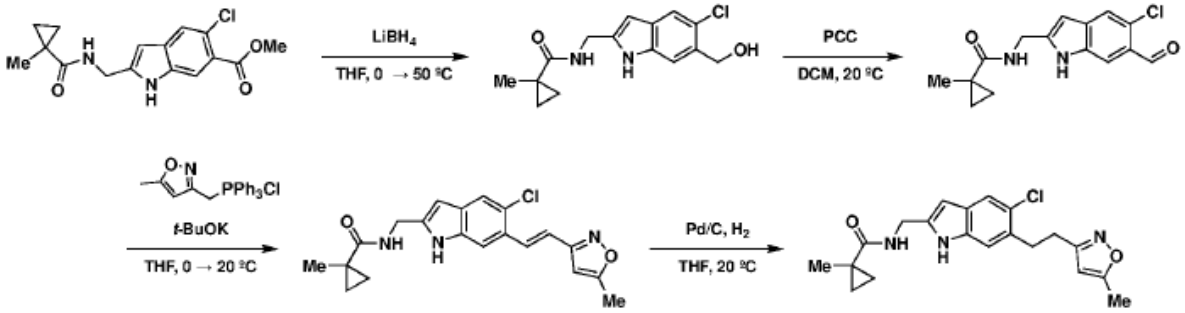
243		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida	365,06	366,0
244		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida	351,04	352,0
245		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-2-il)acetamida	389,11	390,3
428		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	329,12	330,1
429		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	345,09	346,1
430		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida	359,11	360,2
431		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida	343,13	344,1
432		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pivalamida	377,10	378,2
433		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	343,14	344,3

434		1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	425,10	426,3
435		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-difluoropropanamida	385,05	386,0
436		2,2-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida	369,08	370,1
437		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianoacetamida	360,05	361,1
438		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	347,10	348,2
439		1-metil-*N*-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	409,12	410,3
440		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-difluoropropanamida	383,08	384,1
441		2,2-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida	367,11	368,1

442		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida	365,09	366,2
443		(*S* o *R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida (Columna SFC: (S,S)-WHELK-O1, primer isómero que eluye)	367,06	368,0
444		(*R* o *S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida (Columna SFC: (S,S)-WHELK-O1, segundo isómero que eluye)	367,06	368,1
445		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida	374,06	375,1
446		(*R* o *S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida (Columna SFC: Chiralcel OJ-3, primer isómero que eluye)	372,10	373,0
447		(*S* o *R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida (Columna SFC: Chiralcel OJ-3, segundo isómero que eluye)	372,10	373,0
448		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-2-carboxamida	374,11	375,0
449		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-ciclopropilacetamida	373,12	374,1

450		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isoxazol-3-carboxamida	386,08	387,2
451		*N*-((5-cloro-6-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	372,14	373,3
452		*N*-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	374,10	375,2
453		*N*-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	303,10	304,1

Ejemplo 22: (Compuesto 148)



Paso 1: *N*-((5-cloro-6-(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0853] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una solución de 5-cloro-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,12 mmol, 1,00 eq) en THF (10 mL) a 0 °C se añadió $LiBH_4$ (4 M en THF, 4,68 mL, 18,7 mmol, 6,00 eq) gota a gota bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, luego se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 h. Las dos reacciones en paralelo se combinaron, se vertieron en agua (10 mL), y se agitaron durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-bromo-6-

(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$: 292,10; encontrado 293,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-formil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0854] A una solución de *N*-((5-cloro-6-(hidroximetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (500 mg, 1,71 mmol, 1,00 eq) en DCM (5 mL) se añadió PCC (552 mg, 2,56 mmol, 1,50 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (5 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con MTBE (5 mL) a 20 °C durante 10 min y luego se filtró. La torta de filtración se recogió para dar *N*-((5-cloro-6-formil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$: 290,08; encontrado 291,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: (*E*)-*N*-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0855] A una solución de 3-((clorotrifenilfosforanil)metil)-5-metilisoxazol (634 mg, 1,61 mmol, 1,30 eq) en THF (6 mL) a 0 °C se añadió *t*-BuOK (1 M en THF, 2,23 mL, 2,23 mmol, 1,80 eq) gota a gota. Luego se añadió*N*-((5-cloro-6-formil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (360 mg, 1,24 mmol, 1,00 eq) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó vertiendo en agua helada (5 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna seguida de trituración con MTBE (3 mL a 20 °C durante 5 min). Luego se filtró la mezcla y se recogió la torta de filtración para dar (*E*)-*N*-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$: 369,12; encontrado 370,2 $[M + H]^+$.

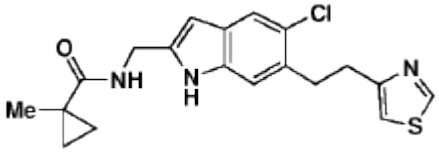
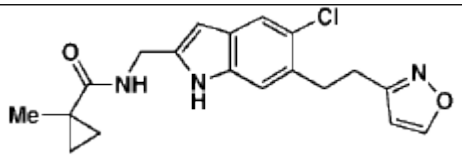
Paso 4: *N*-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0856] A una solución de (*E*)-*N*-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (240 mg, 649 µmol, 1,00 eq) en THF (3 mL) se añadió Pd/C (80 mg, 649 µmol, 10 % en peso, 1,00 eq) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó

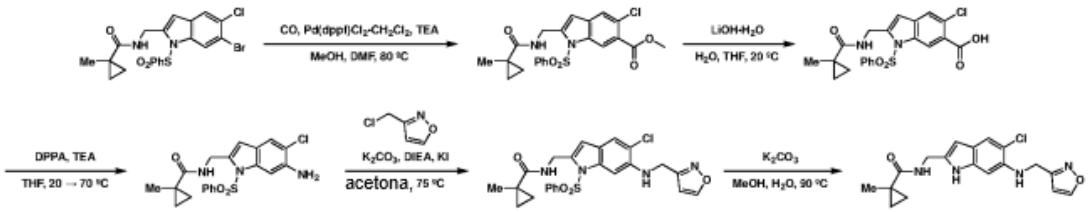
con H_2 varias veces, luego se agitó bajoH_2 (15 psi) durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 148**) LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$: 371,14; encontrado 372,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,07 – 3,03 (m, 2H), 2,89 – 2,85 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,01 – 0,98 (m, 2H), 0,55 – 0,52 (m, 2H).

[0857] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-14** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 148** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-14

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
149		*N*-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	373,10	374,1
150		*N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,12	358,1

Ejemplo 23: (Compuesto 151)



Paso 1: 5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo

[0858] A una solución de *N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (3,40 g, 7,06 mmol, 1,00 eq) en MeOH (30 mL) y DMF (6 mL) se añadieron TEA (9,88 mmol, 1,38 mL, 1,40 eq) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (576 mg, 705 µmol, 0,10 eq) bajo N_2. La reacción se presurizó a 30 psi con CO y se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (40 mL) y se agitó durante 3 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{21}ClN_2O_5S$: 460,09; encontrado 460,9 $[M + H]^+$.

Paso 2: ácido 5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxílico

[0859] A una solución de 5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (2,70 g, 5,86 mmol, 1,00 eq) en H_2O (10 mL) y THF (20 mL) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (295 mg, 7,03 mmol, 1,20 eq), y la mezcla se agitó durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 5-6 mediante la adición de ácido cítrico acuoso saturado, luego se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). La fase orgánica combinada se concentró al vacío para dar ácido 5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxílico, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{19}ClN_2O_5S$: 446,07; encontrado 446,9 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((6-amino-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0860] A una solución de ácido 5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxílico (1,89 g, 4,23 mmol, 1,00 eq) en THF (20 mL) se añadieron

TEA (6,34 mmol, 883 µL, 1,50 eq) y DPPA (1,01 mL, 4,65 mmol, 1,10 eq). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, luego se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. Luego se añadió H_2O (7,6 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua helada (20 mL) y se agitó durante 3 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-amino-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{20}ClN_3O_3S$: 417,09; encontrado 418,2 $[M + H]^+$.

Paso 4: *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

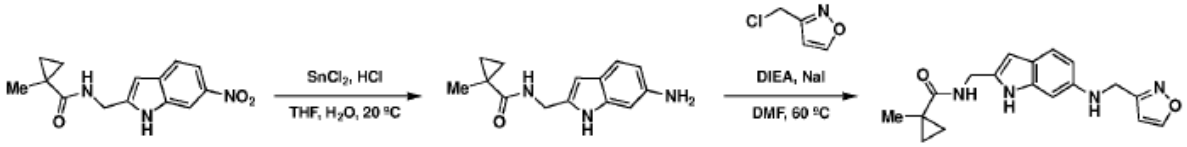
[0861] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una solución de *N*-((6-amino-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 260 µmol, 1,00 eq) en acetona (5 mL) se añadieron 3-(clorometil)isoxazol (61,3 mg, 521 µmol, 2,00 eq), K_2CO_3 (90,0 mg, 652 µmol, 2,50 eq), DIEA (67,0 mg, 521 µmol, 2,00 eq) y KI (21,0 mg, 130 µmol, 0,50 eq). La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 16 h. Las dos reacciones se dejaron enfriar a temperatura ambiente, luego se combinaron, se vertieron en agua helada (10 mL) y se agitaron durante 3 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{23}ClN_4O_4S$: 498,11; encontrado 499,1 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0862] A una solución de *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (280 mg, 561 µmol, 1,00 eq) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) se añadió K_2CO_3 (370mg, 2,68 mmol, 4,78 eq). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se vertió en agua helada (5 mL) y se agitó durante 3 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-

il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 151**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}ClN_4O_2$: 358,12; encontrado 359,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,65 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,00 – 0,96 (m, 2H), 0,52-0,50 (m, 2H).

Ejemplo 24: (Compuesto 152)



Paso 1: *N*-((6-amino-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

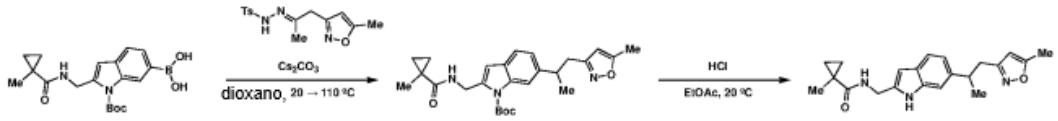
[0863] A una solución de 1-metil-*N*-((6-nitro-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (900 mg, 3,29 mmol, 1,00 eq) en HCl acuoso saturado (4 mL) y THF (1 mL) se añadió $SnCl_2$ (16,4 mmol, 3,12 g, 5,00 eq) en una sola porción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-amino-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{17}N_3O$: 243,14; encontrado 244,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0864] A una solución de 3-(clorometil)isoxazol (38,6 mg, 328 µmol, 0,80 eq) en DMF (1 mL) se añadieron DIEA (822 µmol, 143 uL, 2,00 eq), seguido de NaI (123 mg, 822 µmol, 2,00 eq), y luego *N*-((6-amino-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 411 µmol, 1,00 eq). La mezcla resultante se calentó hasta 60 ºC y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 152**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{20}N_4O_2$: 324,16; encontrado 325,2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 15,2 Hz, 2H), 6,44 – 6,41 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,82 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,28 (m, 4H),

1,27 (s, 3H), 0,99 – 0,94 (m, 2H), 0,52 – 0,49 (m, 2H).

Ejemplo 25: (Compuesto 153)



Paso 1: 2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido) metil)-6-(1-(5-metilisoxazol-3-il) propan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

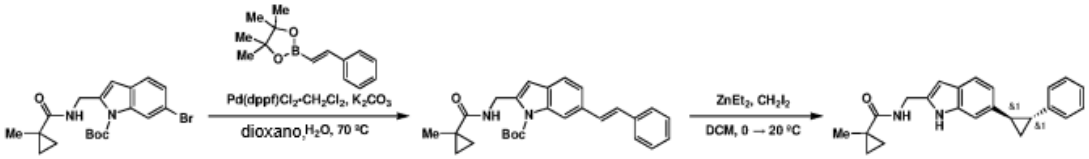
[0865] A una mezcla de ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-6-il)borónico (150 mg, 402 µmol, 1,00 eq) y 4-metil-*N*'-(1-(5-metilisoxazol-3-il)propan-2-ilideno)bencenosulfonhidrazida (123 mg, 402 µmol, 1,00 eq) en dioxano (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (328 mg, 1,01 mmol, 2,50 eq) en una sola porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla resultante se calentó a 110 °C y se agitó durante 1 h. Después de dejar que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-6-(1-(5-metilisoxazol-3-il)propan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{33}N_3O_4$: 451,25; encontrado 452,3 $[M + H]^+$.

Paso 2: 1-metil-*N*-((6-(1-(5-metilisoxazol-3-il) propan-2-il)-1*H*-indol-2-il) metil) ciclopropano-1-carboxamida

[0866] A una solución de 2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-6-(1-(5-metilisoxazol-3-il)propan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (80,0 mg, 177 µmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (EtOAc, 1 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 2 mL, 8,00 mmol, 8 eq) en una sola porción bajo N_2. La mezcla se agito durante 0,5 h, luego diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio 1-metil-*N*-((6-(1-(5-metilisoxazol-3-il)propan-2-il)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 153**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{25}N_3O_2$: 351,19; encontrado 352,2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 7,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,10 – 3,15 (m, 1H), 2,91 – 2,82 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,97 – 0,99 (m, 2H), 0,51

– 0,53 (m, 2H).

Ejemplo 26: (Compuesto 154)



Paso 1: (*E*)-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-6-estiril-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

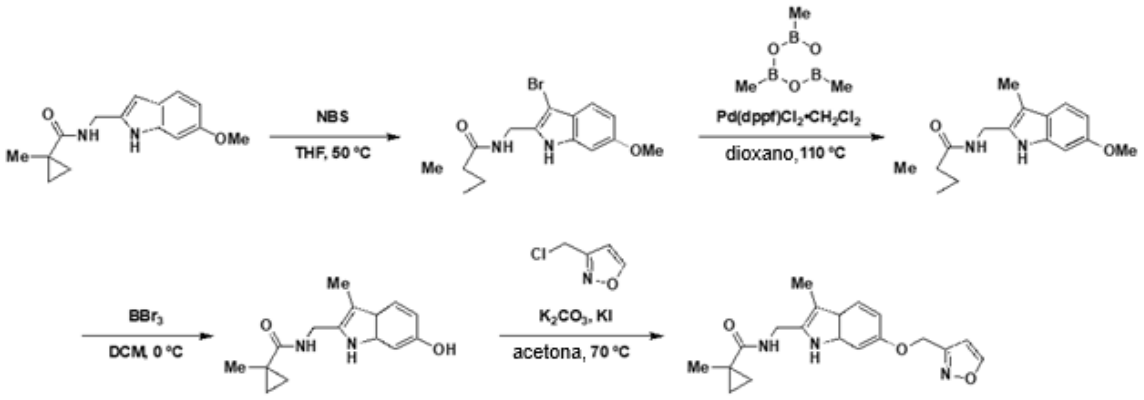
[0867] A una solución de 6-bromo-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,23 mmol, 1,00 eq) y (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-estiril-1,3,2-dioxaborolano (395 mg, 1,72 mmol, 1,40 eq) en dioxano (0,4 mL) y H_2O (0,1 mL) se añadieron K_2CO_3 (237 mg, 1,72 mmol, 1,40 eq) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (100 mg, 122 µmol, 0,1 eq) bajo N_2 y la mezcla resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (*E*)-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-6-estiril-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{30}N_2O_3$: 430,23; encontrado 431,3 $[M + H]^+$.

Paso 2: *trans-1*-metil-*N*-((6-(2-fenilciclopropil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[0868] A una solución de $ZnEt_2$ (1 M en hexanos, 6,16 mL, 6,16 mmol, 10,0 eq) en DCM (3 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota CH_2I_2 (6,16 mmol, 496 µL, 10,0 eq). Después de 0,5 h, se añadió (*E*)-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-6-estiril-1*H*-indol-1-carboxilato de terc-butilo (265 mg, 615 µmol, 1,00 eq). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada ac. de NH_4Cl (10 mL) a 0 °C, luego se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna, seguida de una purificación adicional por HPLC preparativa, dio *trans*-1-metil-*N*-((6-(2-fenilciclopropil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 154**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{24}N_2O$: 344,19; encontrado 345,3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 7,98 – 8,00 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 1H), 7,27 – 7,25 (m, 2H), 7,17 – 7,15 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,14 (s,

1H), 4,40 – 4,37 (m, 2H), 2,24 – 2,22 (m, 1H), 2,13 – 2,10 (m, 1H), 1,44 – 1,41 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,52 (m, 2H).

Ejemplo 27: (Compuesto 155)



Paso 1: *N*-((3-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0869] A una solución de *N*-((6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (3,20 g, 12,3 mmol, 1,00 eq) en THF (40 mL) se añadió NBS (2,20 g, 12,3 mmol, 1,00 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se inactivó a por la adición de una solución saturada ac. de $NaHSO_3$ (10 mL) y extraído con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((3-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida**.** LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{17}BrN_2O_2$: 336,05; encontrado: 337,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-metoxi-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0870] A una solución de *N*-((3-bromo-6-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (700 mg, 2,08 mmol, 1,00 eq) y trimetilboroxina (8,30 mmol, 2,32 mL, 50% en peso, 4,00 eq) en dioxano (10 mL) se añadieron $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (169 mg, 207 µmol, 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (2,03 g, 6,23 mmol, 3,00 eq) bajo N_2. La mezcla se calentó hasta 110 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-metoxi-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{20}N_2O_2$: 272,15; encontrado: 273,2 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((6-hidroxi-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0871] A una solución de *N*-((6-metoxi-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-

carboxamida (800 mg, 2,94 mmol, 1,00 eq) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió BBr_3 (11,7 mmol, 1,10 mL, 4,00 eq) gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (50 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se ajustó a pH 8 mediante la adición de $NaHCO_3$, luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 200 mL), se secó en Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-hidroxi-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{18}N_2O_2$: 258,14; encontrado: 259,2 $[M + H]^+$.

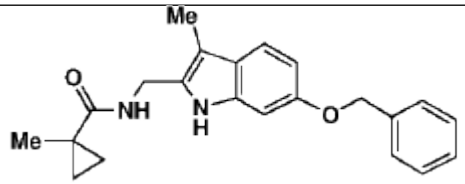
Paso 4: *N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0872] A una solución de *N*-((6-hidroxi-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (530 mg, 2,05 mmol, 1,00 eq) y 3-(clorometil)isoxazol (41,3 µL, 2,46 mmol, 1,20 eq) en acetona (0,5 mL) se añadieron KI (23,8 mg, 143 µmol, 0,07 eq) y Cs_2CO_3 (668 mg, 2,05 mmol, 1,00 eq) bajo N_2, y la mezcla resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 155**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{21}N_3O_3$: 339,16; encontrado: 340,3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,25 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,27 – 1,25 (m, 2H), 0,63 – 0,61 (m, 2H).

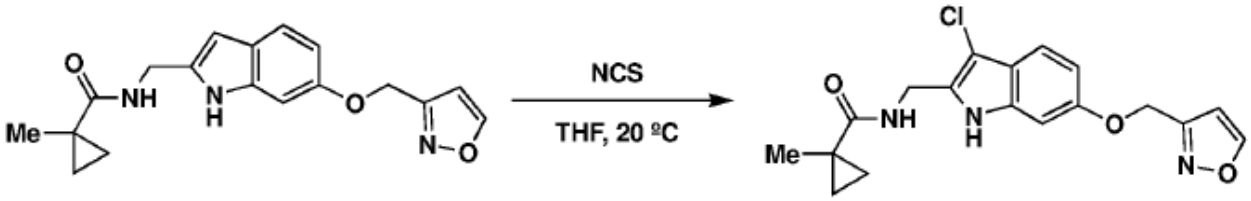
[0873] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-15** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 155** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-15

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

156		*N*-((6-(benciloxi)-3-metil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	348,18	349,1

Ejemplo 28: (Compuesto 157)



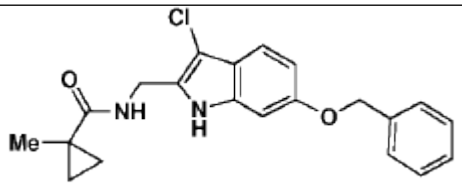
Paso 1: *N*-((3-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0874] A una solución de *N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (190 mg, 584 µmol, 1,00 eq) en THF (4 mL) se añadió NCS (78,0 mg, 584 µmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se inactivó mediante la adición de $NaHSO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((3-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 157**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}ClN_3O_3$: 359,10; encontrado 360,0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 – 6,79 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,02 – 0,99 (m, 2H), 0,54 – 0,52 (m, 2H).

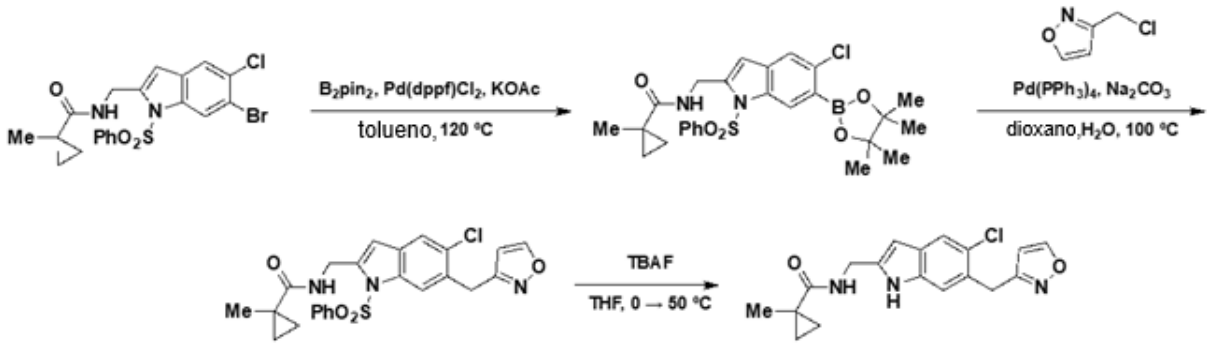
[0875] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-16** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 157** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-16

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

158		*N*-((6-(benciloxi)-3-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	368,13	369,2

Ejemplo 29: (Compuesto 159)



Paso 1: *N*-((5-cloro-1-(fenilsulfonil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0876] A una mezcla de *N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (850 mg, 1,76 mmol, 1,00 eq), bis(pinacolato)diboro (672 mg, 2,65 mmol, 1,50 eq) y KOAc (433 mg, 4,41 mmol, 2,50 eq) en tolueno (8 mL) bajo N_2 se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (288 mg, 352 µmol, 0,20 eq). La mezcla se calentó hasta 120 ºC y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-cloro-1-(fenilsulfonil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{30}BClN_2O_5S$: 528,17; encontrado: 529,3 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

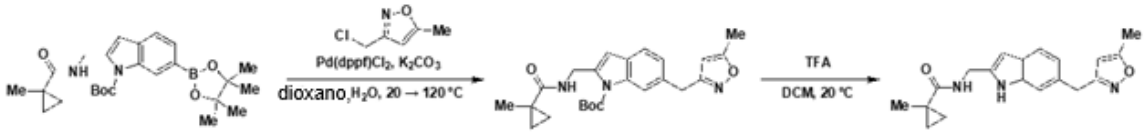
[0877] A una mezcla de *N*-((5-cloro-1-(fenilsulfonil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (800 mg, 1,51 mmol, 1,00 eq), 3-

(clorometil)isoxazol (213 mg, 1,82 mmol, 1,20 eq) y Na_2CO_3 (481 mg, 4,54 mmol, 3,00 eq) en 1,4-dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) bajo N_2 se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (349 mg, 303 µmol, 0,20 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{22}ClN_3O_4S$: 483,10; encontrado: 484,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0878] A una solución de *N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (200 mg, 413 µmol, 1,00 eq) en THF (3 mL) a 0 °C se añadió TBAF (1 M en THF, 4,13 mL, 4,13 mmol, 10,0 eq) gota a gota. Luego la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 2 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 159**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}ClN_3O_2$: 343,11; encontrado 344,0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

Ejemplo 30: (Compuesto 160)



Paso 1: 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

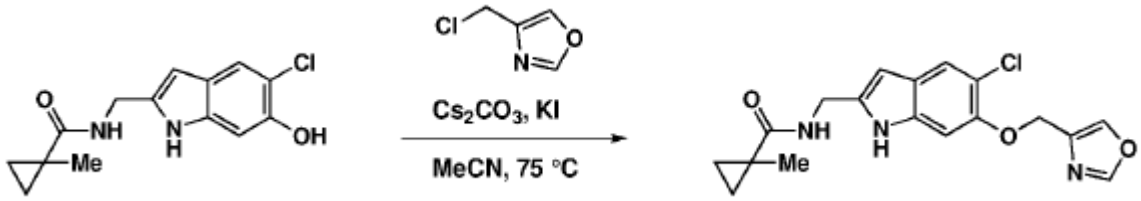
[0879] A una mezcla de 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 440 µmol, 1,00 eq) y 3-

(clorometil)-5-metilisoxazol (86 mg, 660 µmol, 1,50 eq) en dioxano (1 mL) y H_2O (0,2 mL) se añadieron K_2CO_3 (182 mg, 1,32 mmol, 3,00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (107 mg, 132 µmol, 0,30 eq) bajo N_2. Luego la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{29}N_3O_4$: 423,22; encontrado 424,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: 1-metil-*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida

[0880] A una solución de 2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 226 µmol, 1,00 eq) en DCM (3 mL) se añadió TFA (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 6 h. Luego, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-metil-*N*-((6-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (**Compuesto 160**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{21}N_3O_2$: 323,16; encontrado 324,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,03 – 1,01 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

Ejemplo 31: (Compuesto 161)



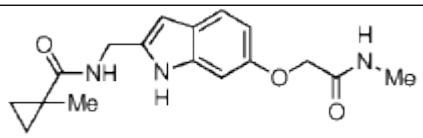
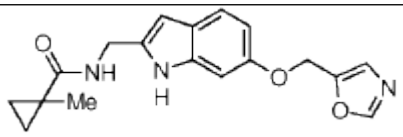
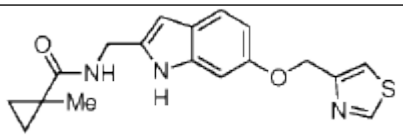
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

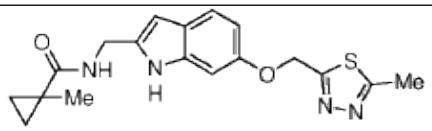
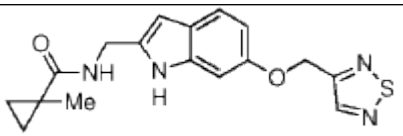
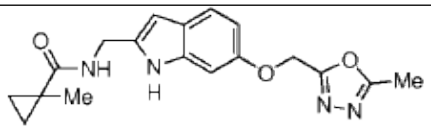
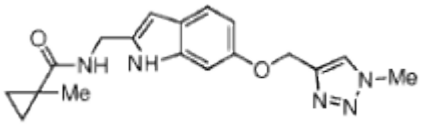
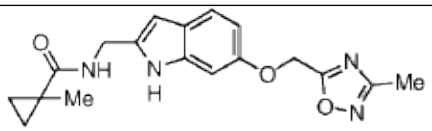
[0881] A una mezcla de 4-(clorometil)oxazol (23,2 mg, 197 µmol, 1,10 eq) y *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (50,0 mg, 179 µmol, 1,00 eq) en MeCN (1 mL) se añadieron KI (1,5 mg, 9 µmol, 0,05 eq) y Cs_2CO_3 (64,3 mg, 197 µmol, 1,10 eq). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 75 ºC y se agitó durante 18 horas. La mezcla se

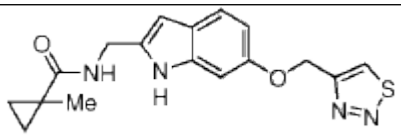
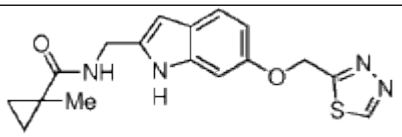
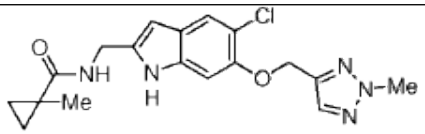
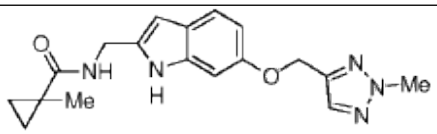
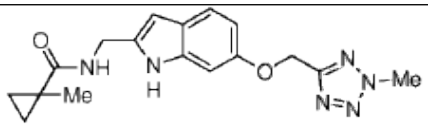
dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 161**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}ClN_3O_3$: 359,10; encontrado 360,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 9,29 (s, 1H) 7,93 (s, 1H), 7,83 – 7,81 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,12 – 6,09 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,32 – 4,30 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,98 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,49 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H).

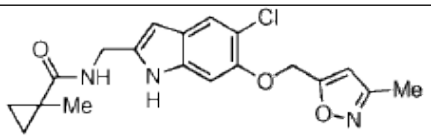
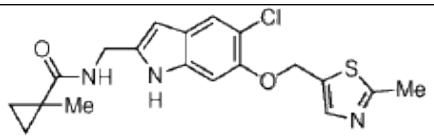
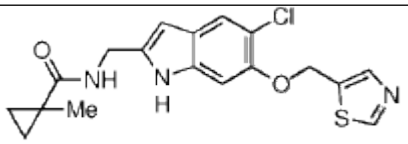
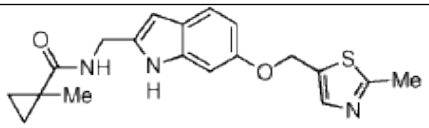
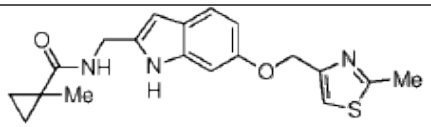
[0882] Los siguientes compuestos de la Tabla **T-17** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 161** utilizando los materiales de partida apropiados.

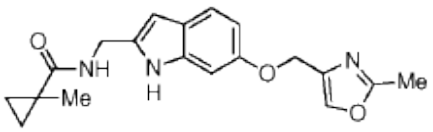
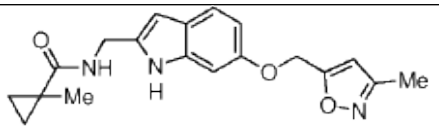
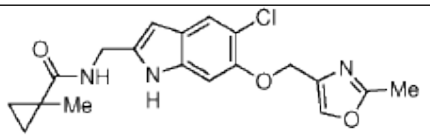
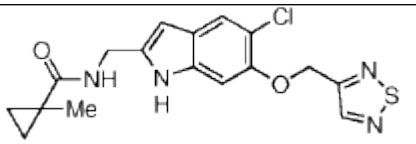
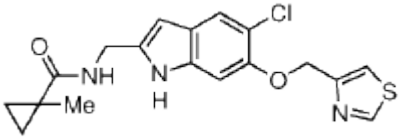
Tabla T-17

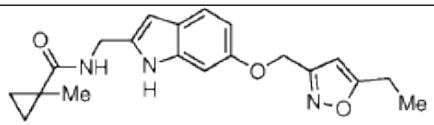
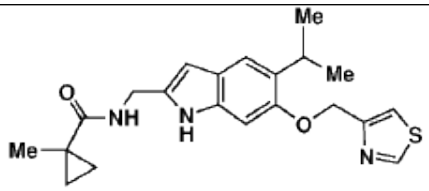
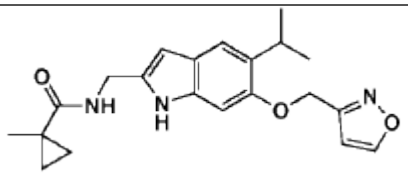
N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
162		1-metil-*N*-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	315,2	316,1
163		1-metil-*N*-((6-(oxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	325,1	326,1
164		1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	341,1	341,9

165		1-metil-*N*-((6-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	356,1	357,5
166		*N*-((6-((1,2,5-tiadiazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	342,1	343,4
167		1-metil-*N*-((6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	340,2	341,2
168		1-metil-*N*-((6-((1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	339,2	339,8
169		1-metil-*N*-((6-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-	340,2	341,1

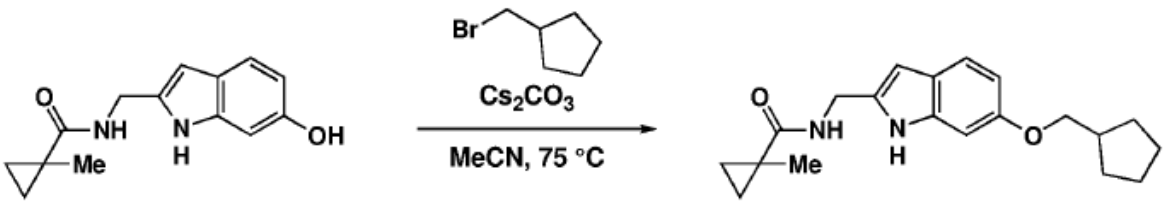
		1-carboxamida		
170		*N*-((6-((1,2,3-tiadiazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	342,1	342,8
171		*N*-((6-((1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	342,1	342,6
172		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	373,1	374,3
173		1-metil-*N*-((6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	339,2	340,2
174		1-metil-*N*-((6-((2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	340,2	341,2

175		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	373,1	374,2
176		*N*-((5-cloro-6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	389,1	390,4
177		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	375,1	376,2
178		1-metil-*N*-((6-((2-metiltiazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	355,1	355,8
179		1-metil-*N*-((6-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	355,1	356,5

180		1-metil-*N*-((6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	339,2	339,7
181		1-metil-*N*-((6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	339,2	339,7
182		*N*-((5-cloro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	373,12	374,2
183		*N*-((6-((1,2,5-tiadiazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	376,1	377,1
184		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	375,1	376,1

185		*N*-((6-((5-etilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	353,2	354,2
186		*N*-((5-isopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	383,17	384,2
204		*N*-((5-isopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	367,19	368,2

Ejemplo 32: (Compuesto 187)



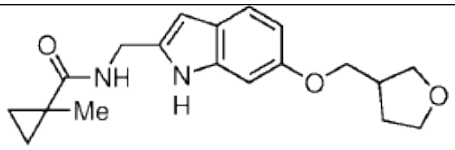
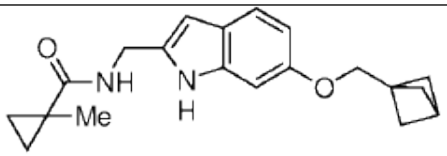
Paso 1: *N*-((6-(ciclopentilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0883] A una mezcla de (bromometil)ciclopentano (30,4 mg, 186 µmol, 1,00 eq) y *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (50,0 mg, 205 µmol, 1,10 eq) en MeCN (1 mL) se añadió Cs_2CO_3 (121 mg, 372 µmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 75 ºC y se agitó durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-(ciclopentilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 187**).

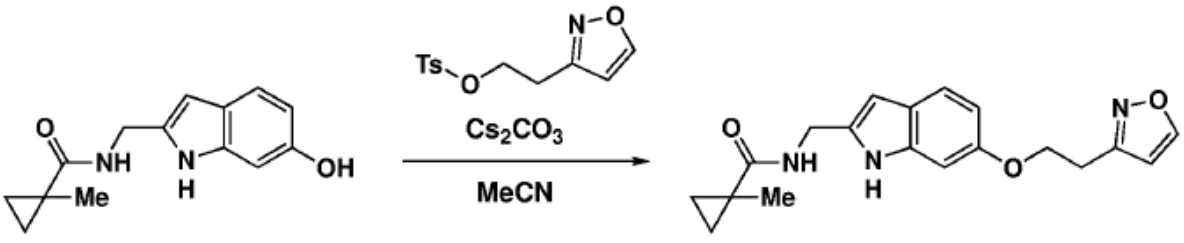
LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{26}N_2O_2$: 326,20; encontrado: 327,3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,26 (hept, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,80 – 1,45 (m, 6H), 1,36 – 1,26 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,04 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,52 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).

[0884] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-18** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 187** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-18

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
188		1-metil-*N*-((6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	328,2	329,2
189		*N*-((6-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	324,2	325,3

Ejemplo 33: (Compuesto 190)



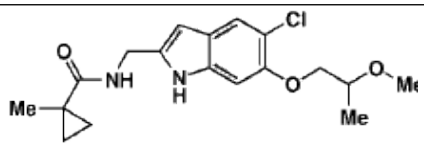
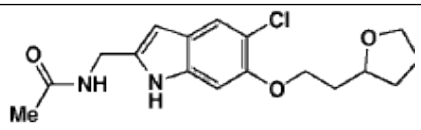
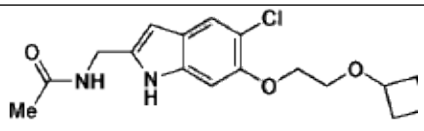
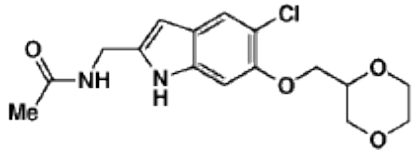
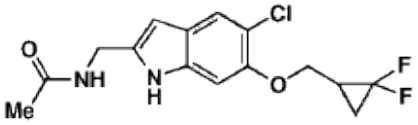
Etapa 1. *N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

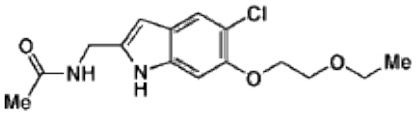
[0885] A una solución de*N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (119 mg, 488 µmol, 1,00 eq) en MeCN (1 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (238 mg, 732 µmol, 1,50 eq).

Después de 5 min, se añadió 2-(isoxazol-3-il)etil 4-metilbencenosulfonato (130 mg, 488 µmol, 1,00 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 190**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{21}N_3O_3$: 339,16; encontrado: 339,8 $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 9,14 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,12 – 6,10 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,98 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,48 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H).

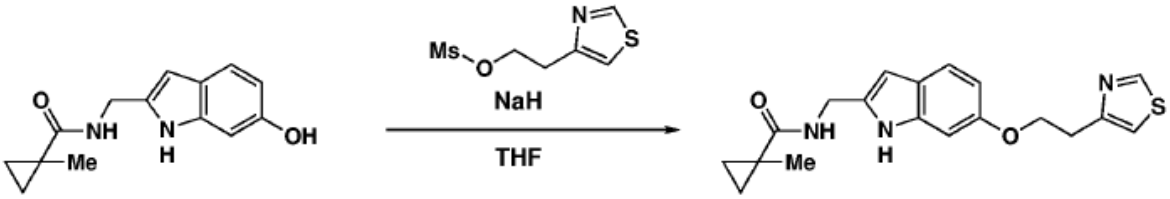
[0886] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-18,1** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 190** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-18,1

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
454		*N*-((5-cloro-6-(2-metoxipropoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	350,14	
455		*N*-((5-cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	336,12	337,2
456		*N*-((5-cloro-6-(2-ciclobutoxietoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	336,12	337,2
457		*N*-((6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	338,10	339,6
458		*N*-((5-cloro-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1*H*-indol-2-	328,08	329,1

		il)metil)acetamida		
459		*N*-((5-cloro-6-(2-etoxietoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	310,11	311,2

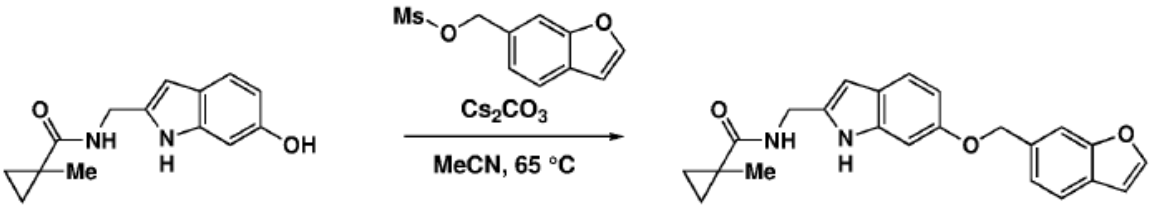
Ejemplo 34: (Compuesto 191)



1-metil-*N*-((6-(2-(tiazol-4-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[0887] A una solución de *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (239 mg, 980 µmol, 1,50 eq) en THF (2 mL) a 0 °C se añadió NaH (39,2 mg, 60 % p/p, 980 µmol, 1,50 eq). Después de 15 min, se añadió 2-(tiazol-4-il)etil metanosulfonato (135 mg, 653 µmol, 1,00 eq). Después de 16 h, la reacción se inactivó mediante la adición de MeOH. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativo para dar 1-metil-*N*-((6-(2-(tiazol-4-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 191**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{21}N_3O_2S$: 355,14; encontrado 355,9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 9,10 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,13 – 6,09 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,27 – 3,21 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,98 (q, *J* = 3,5 Hz, 2H), 0,48 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H).

Ejemplo 35: (Compuesto 192)



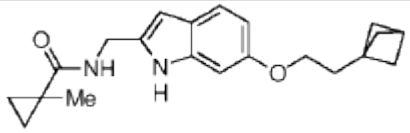
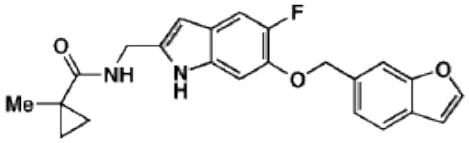
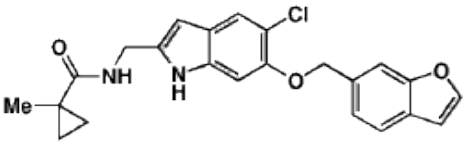
***N*-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida**

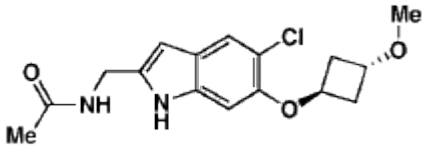
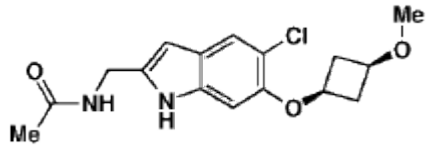
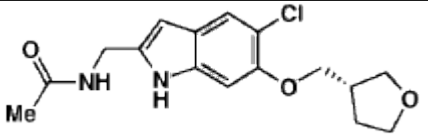
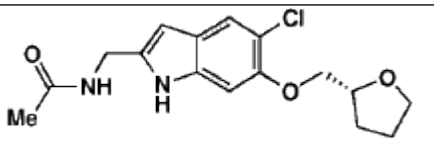
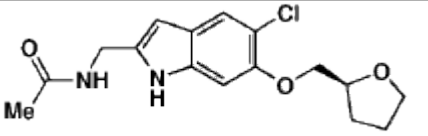
[0888] A una mezcla de metanosulfonato de benzofuran-6-ilmetilo (315 mg, 1,39 mmol, 1,00 eq) y *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (341 mg, 1,39 mmol, 1,00 eq) en MeCN (3 mL) se añadió Cs_2CO_3 (681 mg, 2,09 mmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 65 ºC y se agitó durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura

ambiente, luego se inactivó mediante con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 192**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{22}N_2O_3$: 374,16; encontrado 374,9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 9,21 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,25 – 6,21 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,44 – 4,37 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,09 (q, *J* = 4,6 Hz, 2H), 0,60 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).

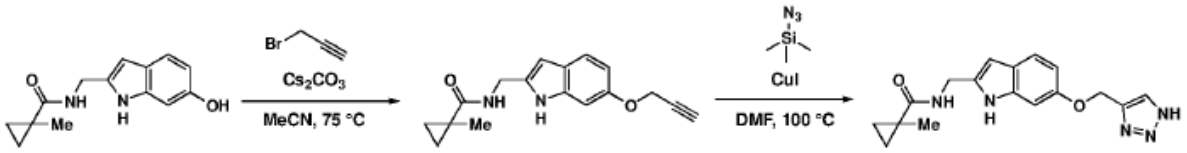
[0889] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-19** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 192** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-19

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
193		*N*-((6-(2-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	338,2	339,6
460		*N*-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	392,15	393,0
461		*N*-((6-(benzofuran-6-ilmetoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	408,12	409,2

462		*N*-((5-cloro-6-((trans)-3-metoxiciclobutoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	322,11	323,1
463		*N*-((5-cloro-6-((cis)-3-metoxiciclobutoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	322,11	323,2
464		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	322,11	323,0
465		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	322,11	323,2
466		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	322,11	323,2

Ejemplo 36: (Compuesto 194)



Paso 1: 1-metil-*N*-((6-(prop-2-in-1-iloxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

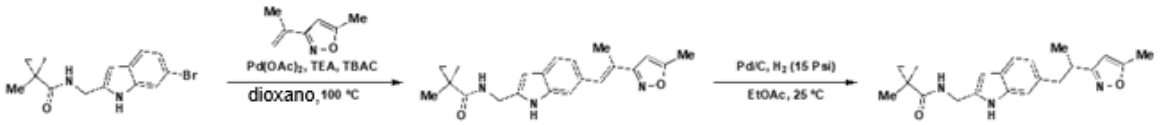
[0890] A una solución de *N*-((6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (500 mg, 2,05 mmol, 1 eq) en MeCN (4 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (800 mg, 2,46 mmol, 1,20 eq) y 3-bromoprop-1-ino (268 mg, 335 µL, 80 % p/ v, 2,25 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 H a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1-metil-

N-((6-(prop-2-in-1-iloxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{18}N_2O_2$: 282,1; encontrado 283,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0891] A una mezcla de 1-metil-*N*-((6-(prop-2-in-1-iloxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (578 mg, 2,05 mmol, 1 eq) y azidotrimetilsilano (354 mg, 404 µL, 3,07 mmol, 1,5 eq) en DMF (4 mL) se añadió CuI (19,5 mg, 102 µmol, 0,05 eq) bajo N_2. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100 ºC y se agitó durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se filtró. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 194**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{19}N_5O_2$: 325,2; encontrado 325,7 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 9,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,23 – 6,19 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,40 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,07 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,58 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H).

Ejemplo 37: (Compuesto 195)



Paso 1: (*E*)-1-metil-*N*-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida

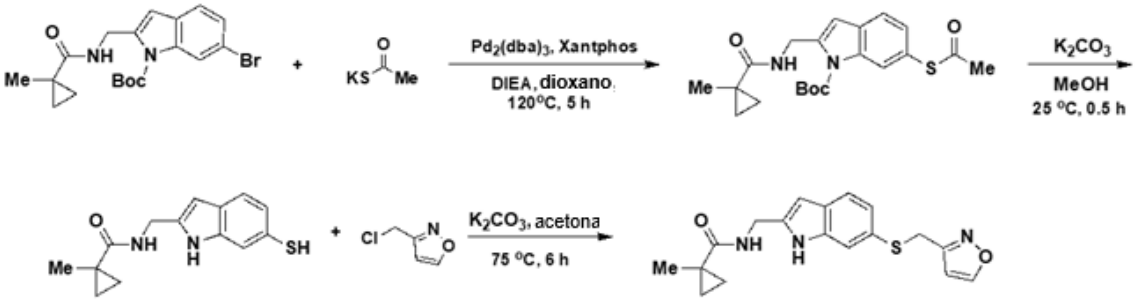
[0892] Se llevaron a cabo tres reacciones en paralelo. A una solución de 5-metil-3-(prop-1-en-2-il)isoxazol (601 mg, 4,88 mmol, 5,00 eq) y *N*-((6-bromo-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (300 mg, 976 µmol, 1,00 eq) en dioxano (8 mL) se añadieron TEA (395 mg, 3,91 mmol, 4,00 eq), cloruro de tetrabutilamonio (298 mg, 1,07 mmol, 1,10 eq) y $Pd(OAc)_2$ (11,0 mg, 48,8 µmol, 0,05 eq) bajo N_2, y la mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C y se agitó bajo N_2 durante 16 h. Las tres reacciones se dejaron enfriar a temperatura ambiente y luego se combinaron para su procesamiento. La mezcla de reacción combinada se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio (*E*)-1-metil-*N*-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI)

m/z calc. para $C_{21}H_{23}N_3O_2$: 349,18; encontrado 350,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: 1-metil-*N*-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida

[0893] A una solución de (*E*)-1-metil-*N*-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)prop-1-en-1-il)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (75,0 mg, 214 µmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (10 mL) se añadió Pd/C (300 mg, 10 % en peso) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h bajo H_2 (15 Psi). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio 1-metil-*N*-((6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)propil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida (**Compuesto 195**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{25}N_3O_2$: 351,19; encontrado: 352,3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,05 – 7,92 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,17 – 3,07 (m, 1H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,83 –2,74 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,01 – 0,98 (m, 2H), 0,53 – 0,51 (m, 2H).

Ejemplo 38: (Compuesto 196)



Paso 1: 6-(acetiltio)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0894] A una mezcla de 6-bromo-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,46 mmol, 1,00 eq) y etanotioato de potasio (420 mg, 3,68 mmol, 1,50 eq) en dioxano (10 mL) se añadieron DIEA (855 µL, 634 mg, 4,91 mmol, 2,00 eq), Xantphos (284 mg, 491 µmol, 0,20 eq), y $Pd_2(dba)_3$ (224 mg, 245 µmol, 0,10 eq) bajo N_2. La mezcla resultante se calentó a 120 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 6-(acetiltio)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI)

m/z calc. para $C_{21}H_{26}N_2O_4S$: 402,16; encontrado: 403,3 $[M + H]^+$.

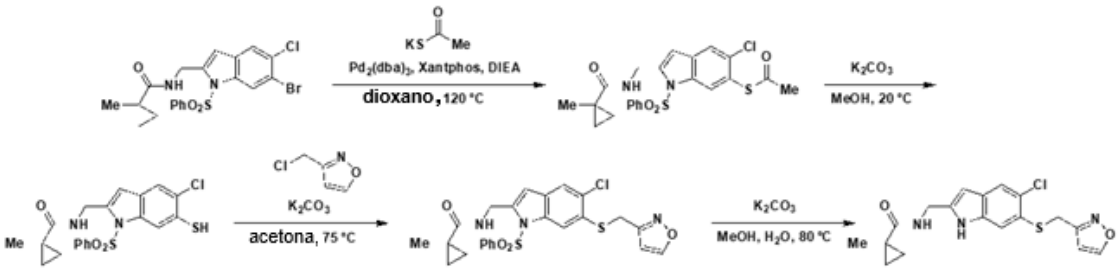
Paso 2: *N*-((6-mercapto-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0895] A una solución de 6-(acetiltio)-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 571 µmol, 1,00 eq) en MeOH (1 mL) se añadió K_2CO_3 (236 mg, 1,71 mmol, 3,00 eq) bajo N_2. La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar *N*-((6-mercapto-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{16}N_2OS$: 260,10; encontrado: 261,2 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida

[0896] A una mezcla de *N*-((6-mercapto-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (137 mg, 526 µmol, 1,00 eq) y 3-(clorometil)isoxazol (61,8 mg, 526 µmol, 1,00 eq) en acetona (3 mL) se añadió K_2CO_3 (218 mg, 1,58 mmol, 3,00 eq) bajo N_2. La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 196**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}N_3O_2$: 341,12; encontrado: 342,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,04 – 8,01 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 6,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,01 – 0,99 (m, 2H), 0,55 – 0,52 (m, 2H).

Ejemplo 39: (Compuesto 197)



Paso 1: *S*-(5-cloro-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)- 1*H*-indol-6-

il) etanotioato

[0897] A una mezcla de *N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (690 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq) y etanotioato de potasio (245 mg, 2,15 mmol, 1,50 eq) en dioxano (10 mL) se añadieron DIEA (498 µL, 370 mg, 2,86 mmol, 2,00 eq), Xantphos (165 mg, 286 µmol, 0,20 eq) y $Pd_2(dba)_3$ (131 mg, 143 µmol, 0,10 eq) bajo N_2. La mezcla se calentó hasta 120 ºC y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *S*-(5-cloro-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-il) etanotioato. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{21}ClN_2O_4S_2$: 476,06; encontrado: 477,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-mercapto-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil ciclopropanocarboxamida

[0898] A una solución de *S*-(5-cloro-2-((1-metilciclopropanocarboxamido)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-6-il) etanotioato (220 mg, 461 µmol, 1,00 eq) en MeOH (3 mL) se añadió K_2CO_3 (191 mg, 1,38 mmol, 3,00 eq) bajo N_2. La mezcla se agitó durante 0,5 h, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((5-cloro-6-mercapto-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{19}ClN_2O_3S_2$: 434,04; encontrado: 435,0 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)- 1-metilciclopropanocarboxamida

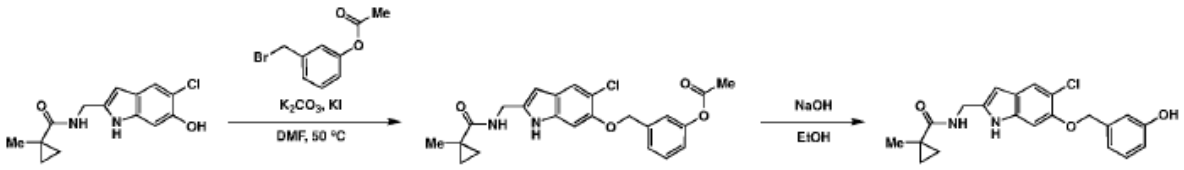
[0899] A una mezcla de *N*-((5-cloro-6-mercapto-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (200 mg, 459 µmol, 1,00 eq) y 3-(clorometil)isoxazol (54,0 mg, 459 µmol, 1,00 eq) en acetona (3 mL) se añadió K_2CO_3 (190 mg, 1,38 mmol, 3,00 eq) bajo N_2. La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z

calc. para $C_{24}H_{22}ClN_3O_4S_2$: 515,07; encontrado: 516,1 $[M + H]^+$.

Paso 4: *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclo propanocarboxamida

[0900] A una solución de *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (200 mg, 387 µmol, 1,00 eq) en MeOH (3 mL) y H_2O (1 mL) se añadió K_2CO_3 (267 mg, 1,94 mmol, 5,00 eq) bajo N_2. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)tio)-1*H*-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropanocarboxamida (**Compuesto 197**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}ClN_3O_2S$: 375,08; encontrado: 376,0 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,55 – 0,52 (m, 2H)

Ejemplo 40: (Compuesto 198)



Paso 1: acetato de 3-(((5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-6-il)oxi) metil)fenilo

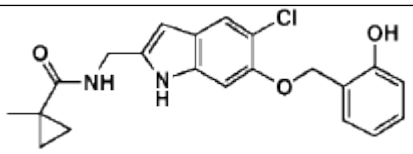
[0901] Una mezcla de acetato de 3-(bromometil)fenilo (430 mg, 1,88 mmol, 1,00 eq), *N*-[(5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil]-1-metil-ciclopropanocarboxamida (418 mg, 1,50 mmol, 0,80 eq), K_2CO_3 (778 mg, 5,63 mmol, 3,00 eq) y KI (467 mg, 2,82 mmol, 1,50 eq) en DMF (5mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Luego la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio acetato de 3-(((5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-6-il)oxi)metil)fenilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$: 426,13; encontrado: 427,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-((3-hidroxibencil) oxi)-1*H*-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

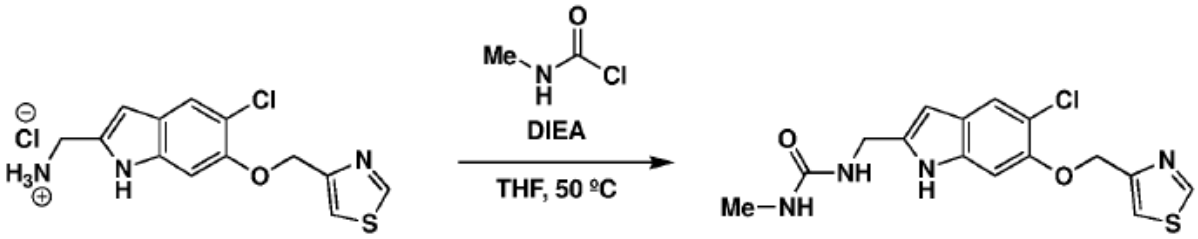
[0902] Una mezcla de acetato de 3-(((5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1*H*-indol-6-il)oxi)metil)fenilo (100 mg, 234 µmol, 1,00 eq) y NaOH (9,37 mg, 234 µmol, 1,00 eq) en alcohol etílico (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((3-hidroxibencil)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 198**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{21}ClN_2O_3$: 384,12; encontrado 385,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,01 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,71-6,68 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,34 (d, *J* =5,2 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00-0,97 (m, 2H), 0,54-0,51 (m, 2H).

[0903] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-20** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 198** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-20

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
203		*N*-((5-cloro-6-((2-hidroxibencil)oxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	384,12	385,1

Ejemplo 41: (Compuesto 209)

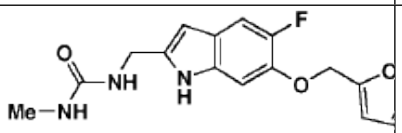


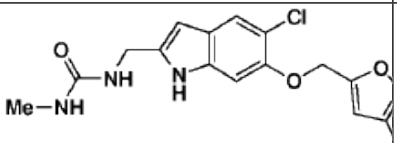
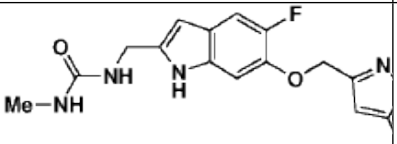
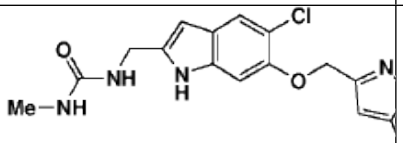
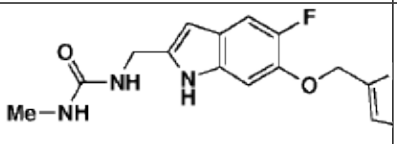
Paso 1: 1-[[5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]metil]-3-metil-urea

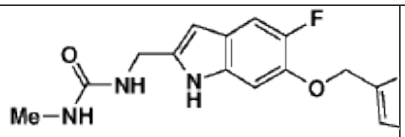
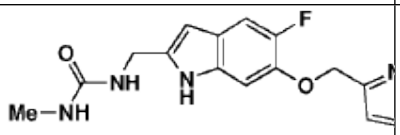
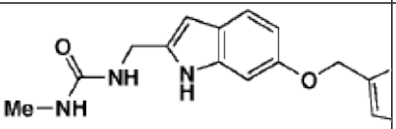
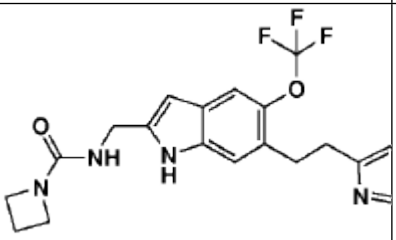
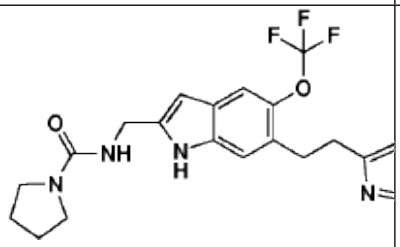
[0904] A una solución de clorhidrato de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (4,00 g, 12,1 mmol, 1,00 eq) en THF (40 mL) se añadieron DIEA (36,3 mmol, 6,33 mL, 3,00 eq) y cloruro de *N*-metilcarbamoilo (2,27 g, 24,2 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua (30 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con una mezcla de MeOH (10 mL) y DMF (4 mL) a 50 ˚C durante 30 min, luego se trituró aún más con MeOH (5 mL) y se filtró para dar 1-[[5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]metil]-3-metil-urea (**Compuesto 209**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{15}ClN_4O_2S$: 350,06; encontrado: 351,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,31 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,86 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H).

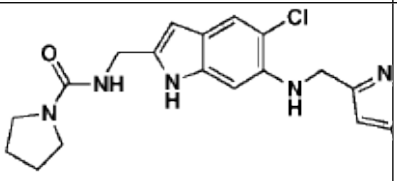
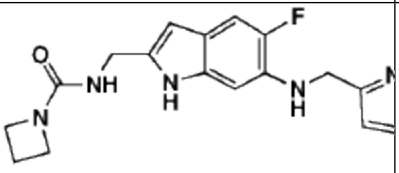
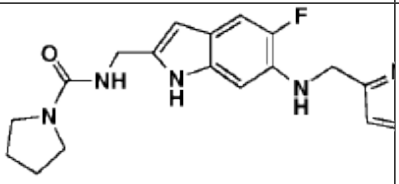
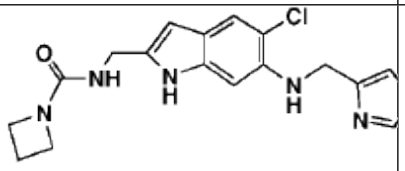
[0905] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-21** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 209** utilizando los materiales de partida apropiados.

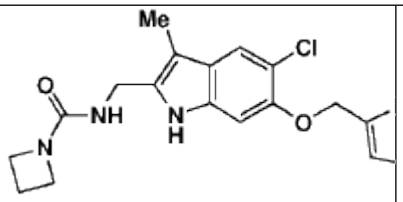
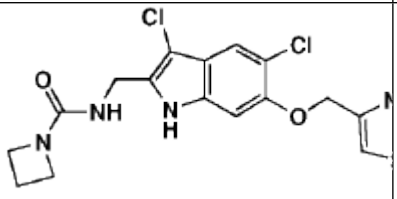
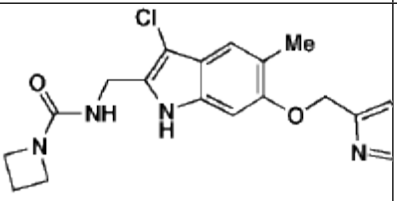
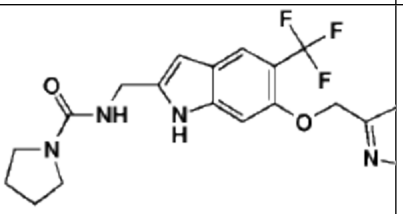
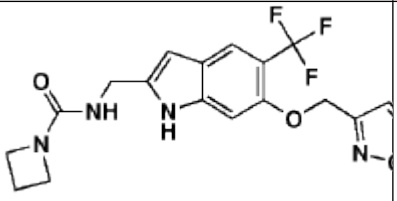
Tabla T-21

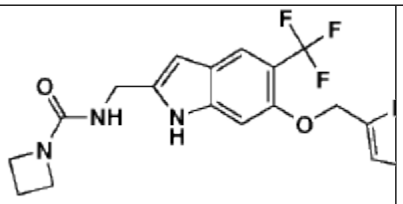
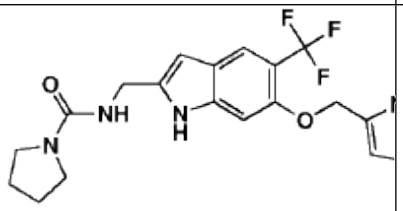
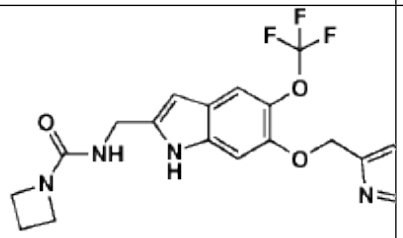
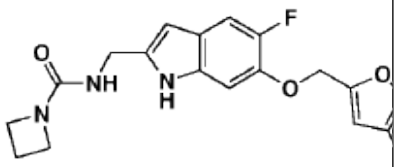
N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado [M + H]$^+$**
210		1-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-	332,13	333,1

		indol-2-il)metil)-3-metilurea		
211		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	348,10	349,1
212		1-((5-fluoro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	332,13	333,1
213		1-((5-cloro-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	348,10	349,2
214		1-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	334,09	335,2

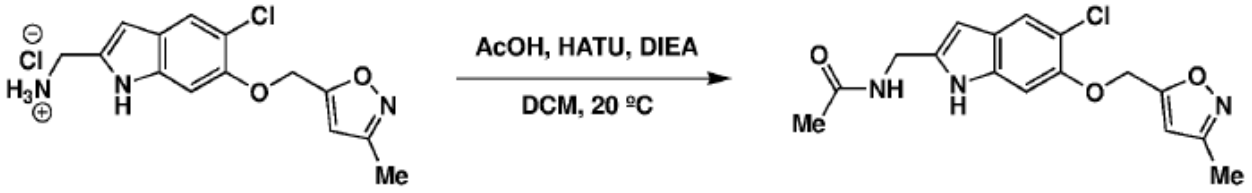
215		1-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	318,11	319,3
216		1-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilurea	318,11	319,3
217		1-metil-3-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea	316,10	317,0
467		*N*-((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	408,14	409,1
468		*N*-((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-	422,16	423,2

		carboxamida		
469		*N*-((5-cloro-6-(((5-metilisoxazol-3-il)metil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	387,15	388,3
470		*N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	343,14	344,2
471		*N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	357,16	358,2
472		*N*-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	375,09	376,2

473		*N*-((5-cloro-3-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	390,09	391,3
474		*N*-((3,5-dicloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	410,04	411,2
475		*N*-((3-cloro-5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	390,09	391,3
476		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	408,14	409,1
477		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	394,13	395,1

478		*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	410,10	411,3
479		*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	424,12	425,3
480		*N*-((6-(oxazol-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	410,12	411,3
481		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	358,14	358,9

Ejemplo 42: (Compuesto 218)

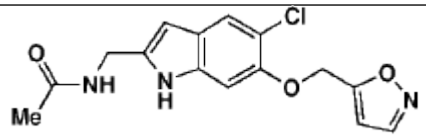
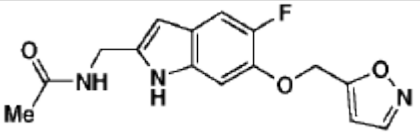
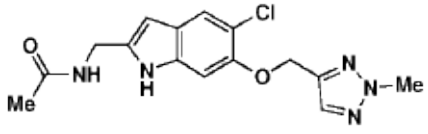


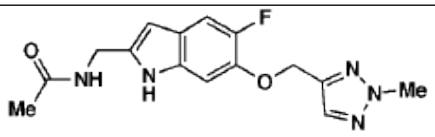
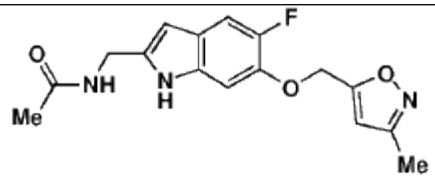
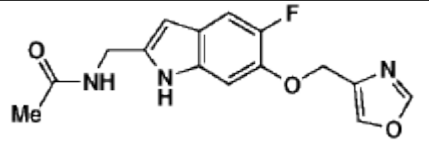
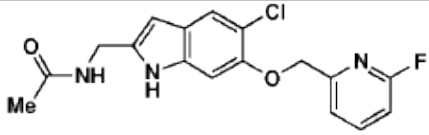
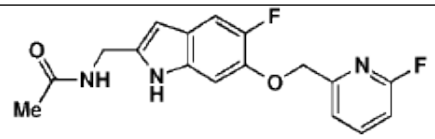
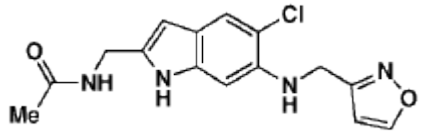
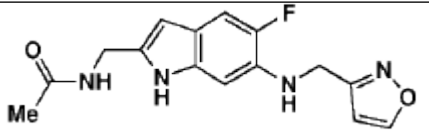
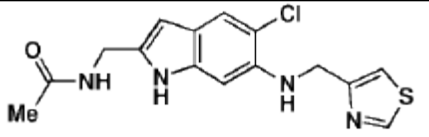
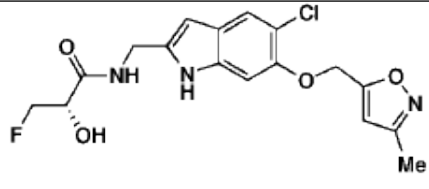
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

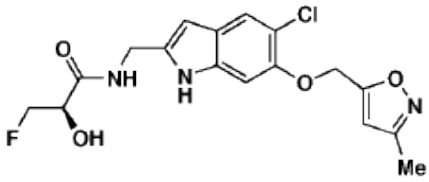
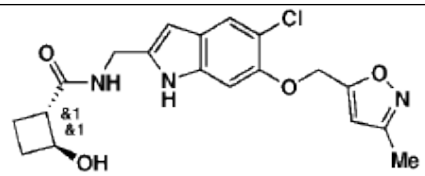
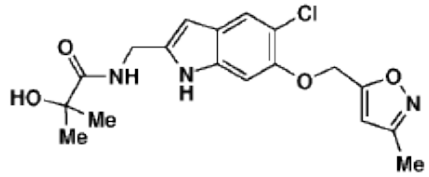
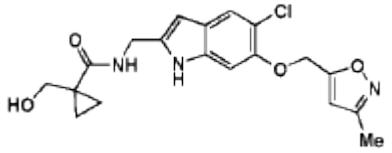
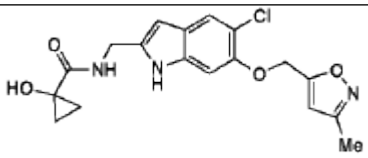
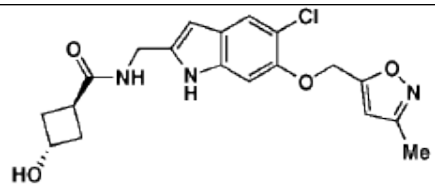
[0906] A una solución de AcOH (400 µmol, 19,1 µL, 1,10 eq) en DCM (1 mL) se añadió HATU (173 mg, 546 µmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 h, luego se añadió DIEA (1,45 mmol, 212 µL, 4,00 eq) y clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (120 mg, 364 µmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h, luego se inactivó mediante la adición de agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida (**Compuesto 218**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{16}ClN_3O_3$: 333,09; encontrado: 334,3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H) 8,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,14 (s, 1H) 6,46 (s, 1H) 6,18 (s, 1H) 5,28 (s, 2H) 4,34 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H) 2,24 (s, 3H) 1,87 (s, 3H).

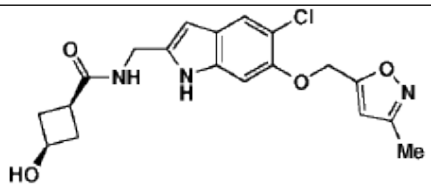
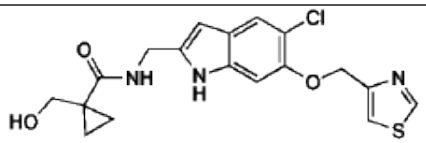
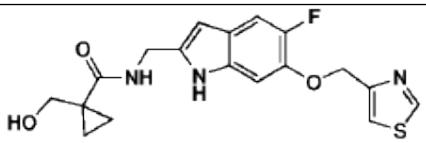
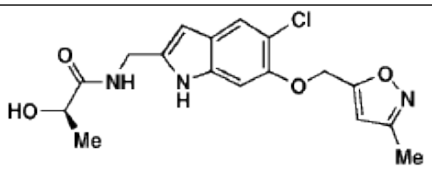
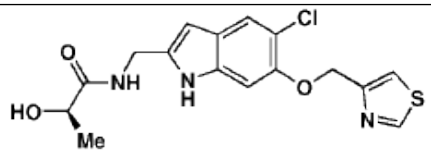
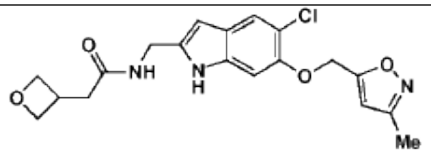
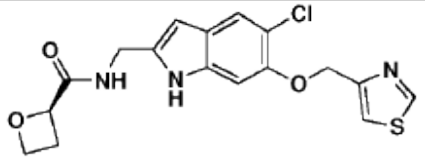
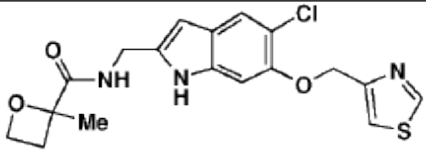
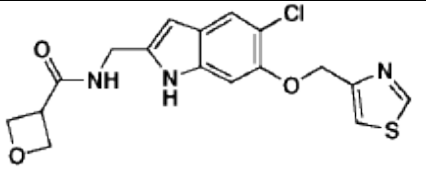
[0907] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-22** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 218** utilizando los materiales de partida apropiados.

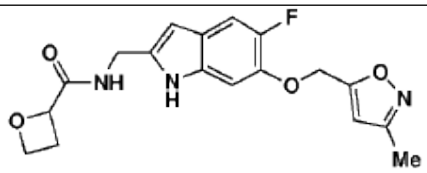
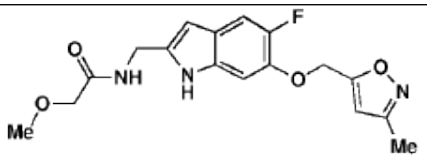
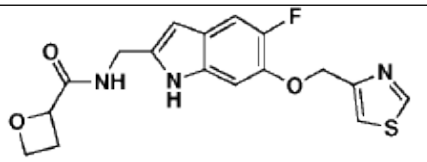
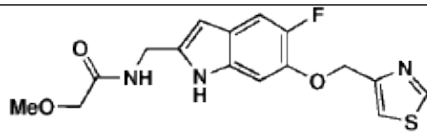
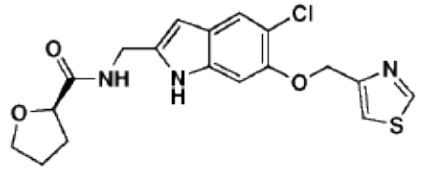
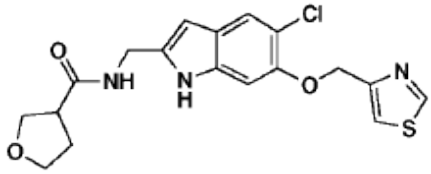
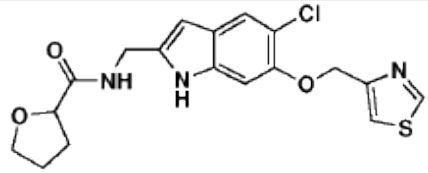
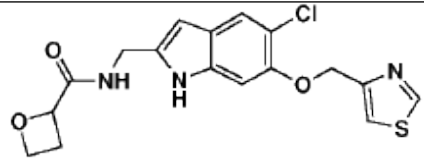
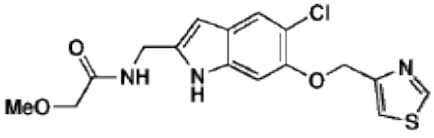
Tabla T-22

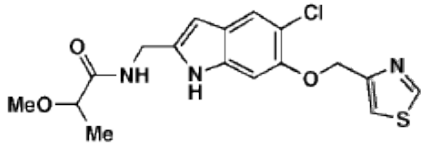
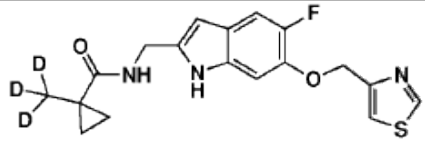
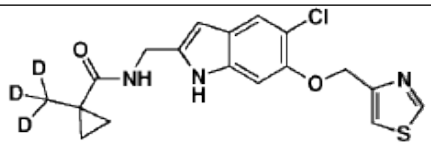
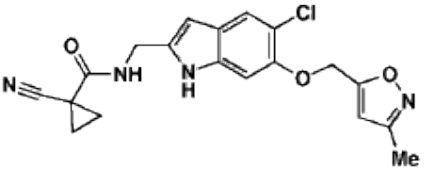
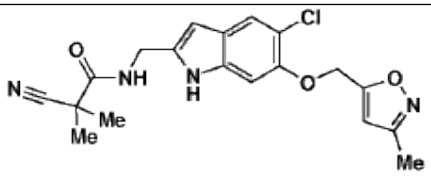
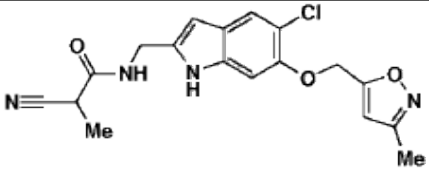
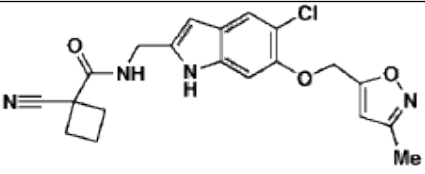
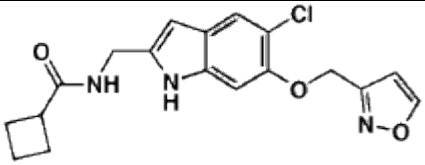
N.º de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrado $[M + H]^+$
219		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	319,07	320,1
220		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	303,10	304,2
221		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	333,10	334,1

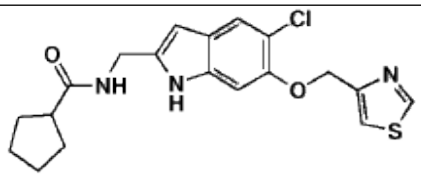
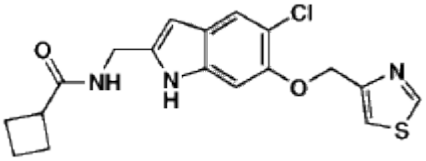
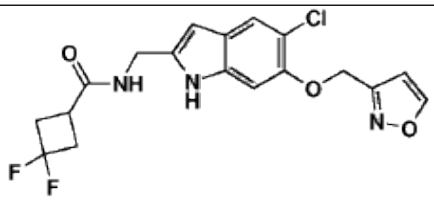
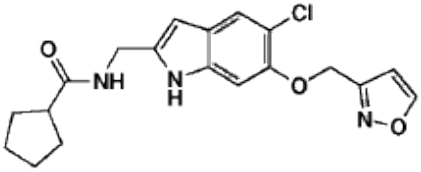
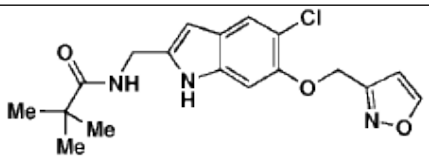
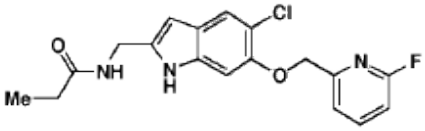
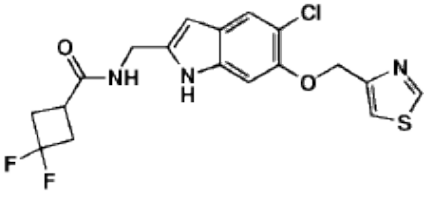
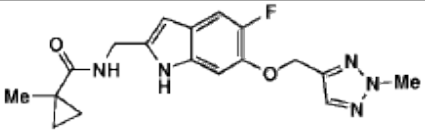
222		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	317,13	318,1
223		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	317,12	318,3
224		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	303,10	304,1
225		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	347,08	348,2
226		*N*-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	331,11	332,3
227		*N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	318,09	319,2
228		*N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	302,12	303,2
229		*N*-((5-cloro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	334,07	335,2
246		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoro-2-hidroxipropanamida	381,09	382,1

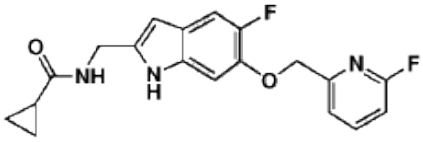
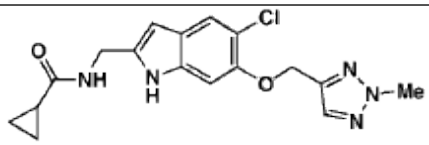
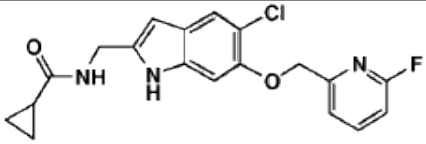
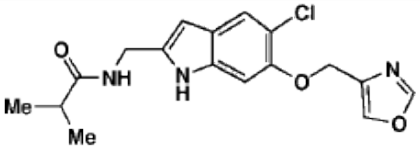
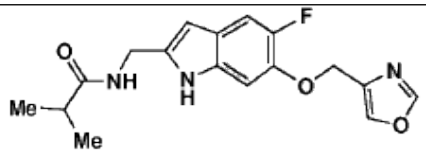
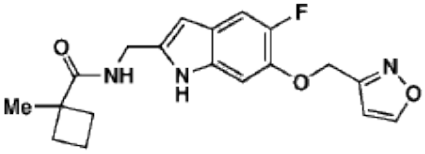
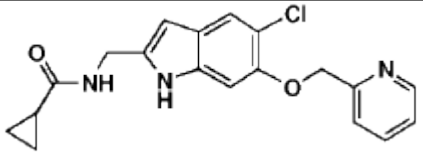
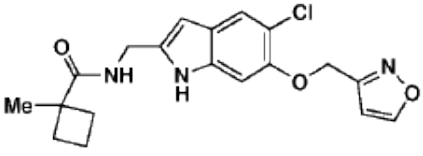
247		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluoro-2-hidroxipropanamida	381,09	382,1
248		(1*R*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclobutano-1-carboxamida y (1*S*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclobutano-1-carboxamida	389,11	390,2
249		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	377,11	378,2
250		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida	389,11	390,2
251		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-hidroxiciclopropano-1-carboxamida	375,10	376,2
252		(1*r*,3*r*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida	389,11	390,2

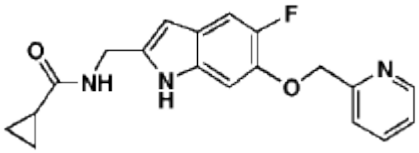
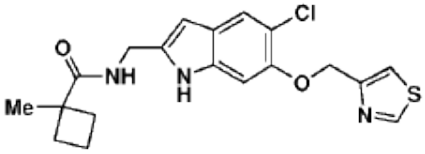
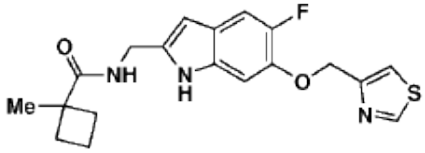
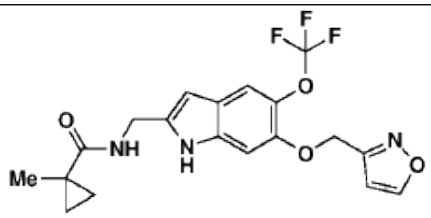
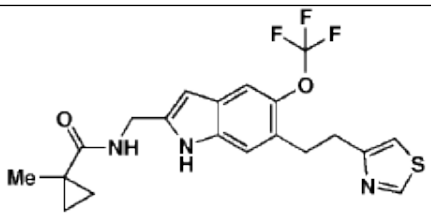
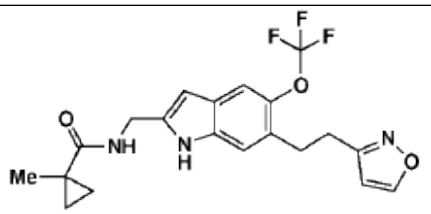
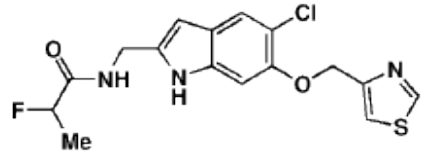
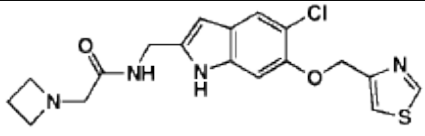
253		(1*s*,3*s*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxamida	389,11	390,2
254		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida	391,08	392,2
255		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxamida	375,11	376,1
256		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida	363,10	364,1
257		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida	365,06	366,1
258		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-3-il)acetamida	389,11	390,0
259		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida	377,06	378,1
260		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metiloxetano-2-carboxamida	391,08	391,9
261		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-3-carboxamida	377,06	378,0

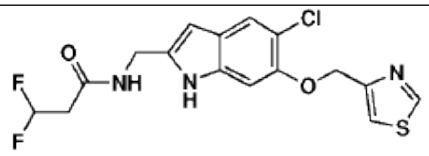
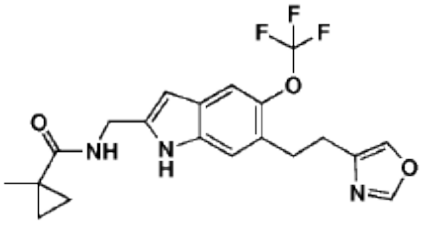
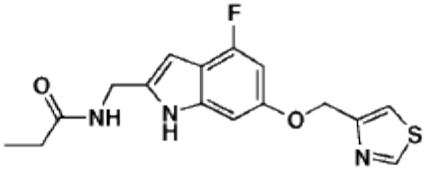
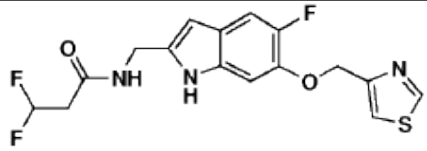
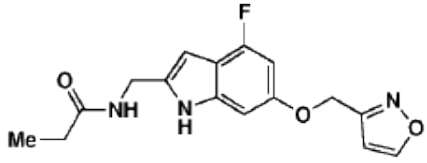
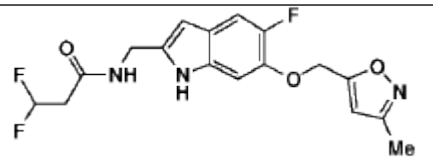
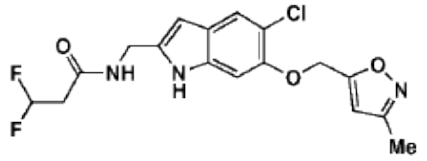
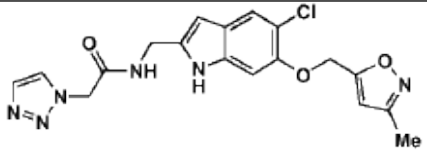
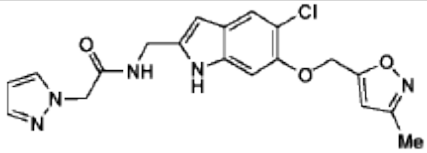
262		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida	359,13	360,1
263		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida	347,13	348,2
264		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida	361,09	362,1
265		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida	349,09	350,1
266		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida	391,08	392,1
267		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida	391,08	392,2
268		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida	391,08	392,1
269		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida	377,06	378,0
270		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida	365,06	366,2

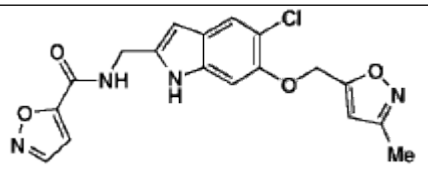
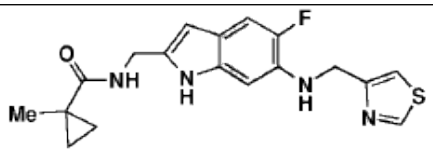
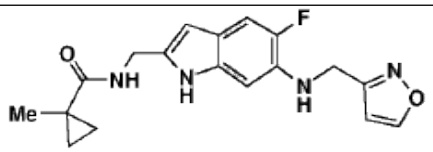
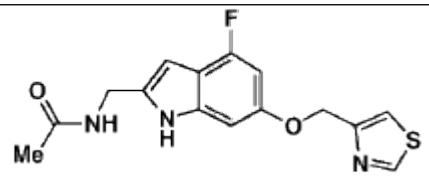
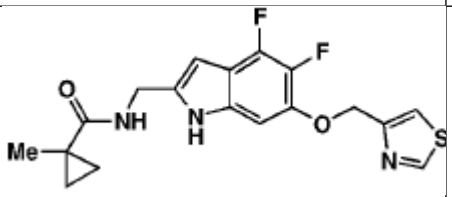
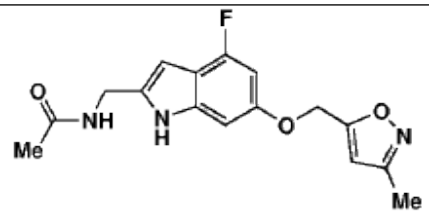
271		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida	379,08	380,2
482		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(metil-*d*3)ciclopropano-1-carboxamida	362,13	363,3
483		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(metil-*d*3)ciclopropano-1-carboxamida	378,10	379,2
484		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-cianociclopropano-1-carboxamida	384,10	385,3
485		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-ciano-2-metilpropanamida	386,11	387,2
486		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-cianopropanamida	372,10	373,1
487		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-cianociclobutano-1-carboxamida	398,11	399,2
488		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida	359,10	360,2

489		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopentanocarboxamida	389,10	390,2
490		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclobutanocarboxamida	375,08	376,1
491		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida	395,08	396,2
492		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopentanocarboxamida	373,12	374,2
493		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pivalamida	361,12	362,2
494		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	361,10	362,1
495		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida	411,06	412,1
496		*N*-((5-fluoro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,16	358,2

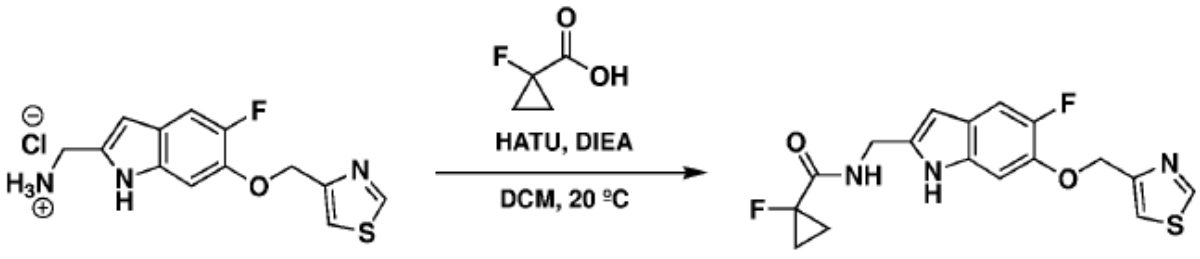
497		*N*-((5-fluoro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	357,13	358,3
498		*N*-((5-cloro-6-((2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	359,11	360,1
499		*N*-((5-cloro-6-((6-fluoropiridin-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	373,10	374,2
500		*N*-((5-cloro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida	347,10	348,3
501		*N*-((5-fluoro-6-(oxazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida	331,13	332,1
502		*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida	357,15	358,3
503		*N*-((5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	355,11	356,3
504		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida	373,12	374,3

505		*N*-((5-fluoro-6-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	339,14	340,3
506		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida	389,10	390,3
507		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclobutano-1-carboxamida	373,13	374,1
508		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	409,12	410,2
509		1-metil-*N*-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	423,12	424,1
510		*N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	407,15	408,1
511		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluoropropanamida	367,06	368,2
512		2-(azetidin-1-il)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	390,09	391,3

513		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluoropropanamida	385,05	386,2
514		1-metil-*N*-((6-(2-(oxazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	407,15	408,1
515		*N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	333,09	334,1
516		3,3-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida	369,08	370,1
517		*N*-((4-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	317,12	318,1
518		3,3-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida	367,11	368,1
519		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluoropropanamida	383,08	384,1
520		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida	400,11	401,2
521		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(1*H*-pirazol-1-il)acetamida	399,11	400,0

522		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isoxazol-5-carboxamida	386,08	387,1
523		*N*-((5-fluoro-6-((tiazol-4-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	358,13	359,1
524		*N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilmetil)amino)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	342,15	343,1
525		*N*-((4-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	319,08	320,1
526		*N*-((4,5-difluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	377,10	378,1
527		*N*-((4-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	317,12	318,2

Ejemplo 43: (Compuesto 230)

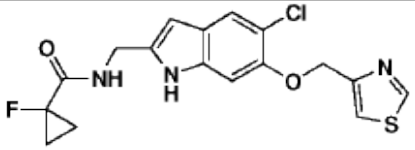
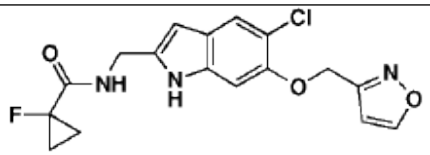


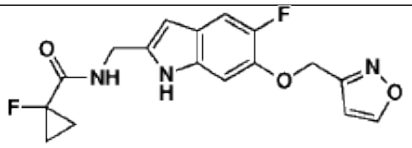
Paso 1: 1-fluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[0908] A una solución de clorhidrato de (5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (3,00 g, 9,56 mmol, 1,00 eq) en DCM (30 mL) se añadieron ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (1,19 g, 11,4 mmol, 1,20 eq), DIEA (5,00 mL, 28,6 mmol, 3,00 eq) Y HATU (4,73 g, 12,4 mmol, 1,30 eq). La mezcla resultante se agitó durante 20 ºC durante 2 h, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio un producto que se purificó aún más por trituración con EtOAc (5 mL) a 70 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (5 mL) y se secó a presión reducida para dar 1-fluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 230**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{15}F_2N_3O_2S$: 363,09; encontrado: 364,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,36 – 1,25 (m, 2H), 1,23 – 1,17 (m, 2H).

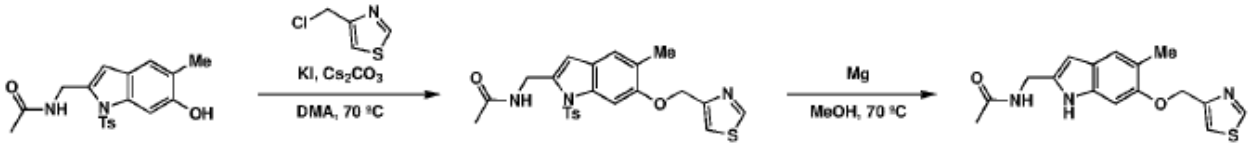
[0909] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-23** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 230** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-23

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
231		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida	379,06	380,2
232		*N*-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida	363,08	364,2

233		1-fluoro-*N*-((5-fluoro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	347,11	348,2

Ejemplo 44: (Compuesto 234)



Paso 1: *N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

[0910] A una solución de *N*-((6-hidroxi-5-metil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida (155 mg, 416 µmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (106 mg, 624 µmol, 1,5 eq) en DMA (2 mL) se añadieron KI (13,8 mg, 83,2 µmol, 0,20 eq) Y Cs_2CO_3 (271 mg, 832 µmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 h bajo N_2. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$: 469,11; encontrado: 470,3 $[M + H]^+$.

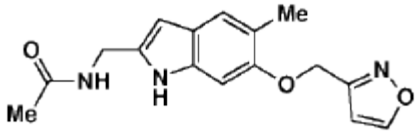
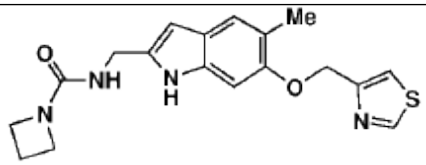
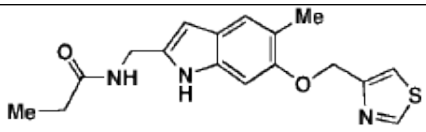
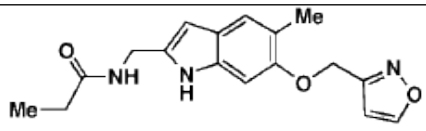
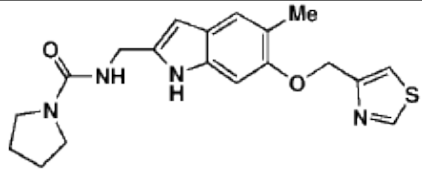
Paso 2: *N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

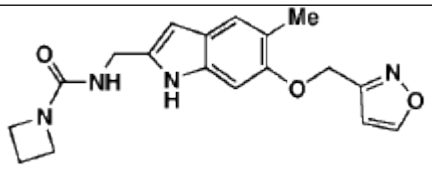
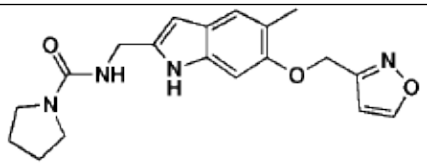
[0911] A una solución de *N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida (120 mg, 255 µmol, 1,00 eq) en MeOH (3 mL) se añadió Mg (120 mg, 4,94 mmol, 19,3 eq) en una sola porción bajo N_2. La mezcla se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces. Luego la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 6 h bajo N_2. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se ajustó a pH 5 mediante la adición de 1 M ac. HCl y se agitó durante 5 min. Luego, la mezcla se ajustó a pH 8 mediante la adición de solución saturada ac. de Na_2CO_3 se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)1*H*-indol-2-il)metil)acetamida (**Compuesto 234**). LC-MS (ESI) m/z

calc. para $C_{16}H_{17}N_3O_2S$: 315,10; encontrado: 316,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,34 – 4,28 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

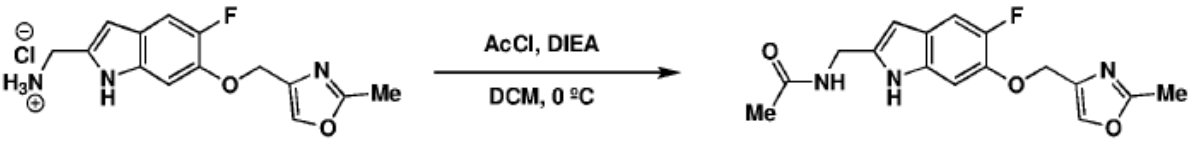
[0912] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-24** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 234** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-24

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
235		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	299,13	300,3
528		*N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	356,13	357,1
529		*N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	329,12	330,1
530		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	313,14	314,2
531		*N*-((5-metil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	370,15	371,3

532		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	340,15	341,2
533		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-metil-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	354,17	355,2

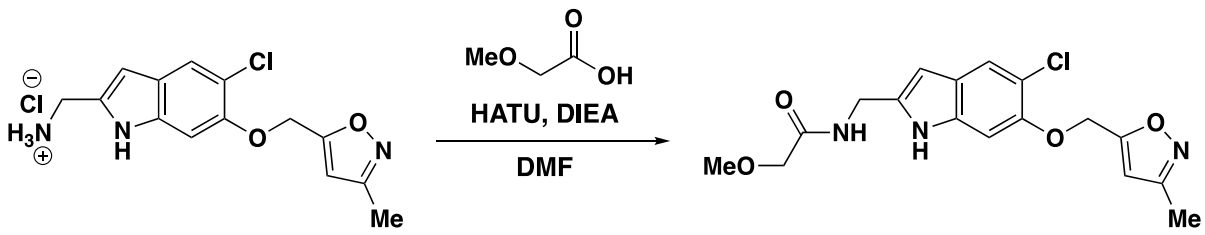
Ejemplo 45: (Compuesto 236)



Paso 1: *N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

[0913] A una solución de clorhidrato de (5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (160 mg, 0,416 mmol, 1,0 equiv) y DIEA (0,36 mL, 2,1 mmol, 5,0 equiv) en DCM (0,8 mL) a 0 ºC se añadió cloruro de acetilo (32,6 µL, 0,458 mmol, 1,1 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida (**Compuesto 236**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{16}FN_3O_3$: 317,12; encontrado: 318,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 9,29 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,23 – 6,18 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Ejemplo 46: (Compuesto 272)



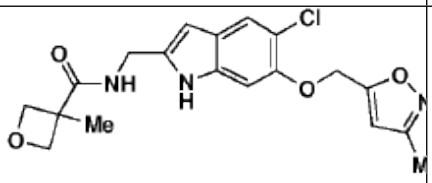
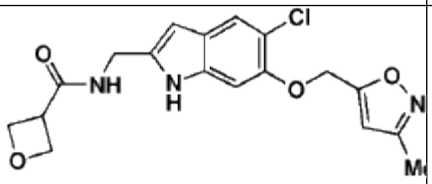
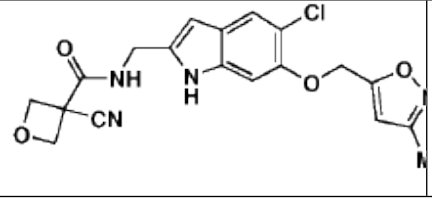
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida

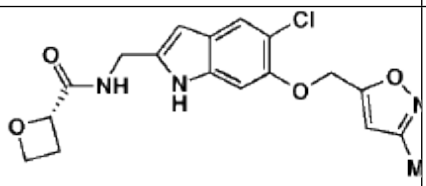
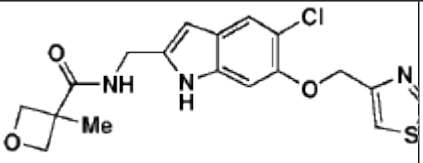
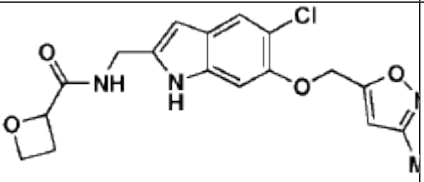
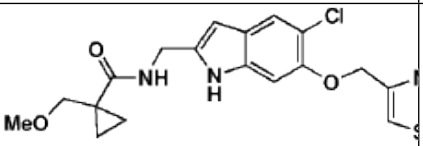
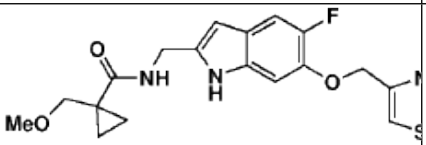
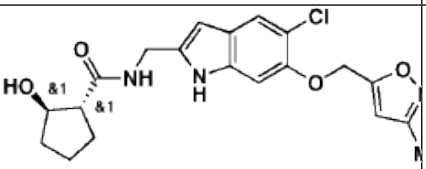
[0914] A una solución de ácido 2-metoxiacético (305 µmol, 23,4 µL, 1,00 eq) en DMF (1 mL) se

añadió HATU (174 mg, 457 μmol, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h, luego se añadieron DIEA (212 μL, 1,22 mmol, 4,00 eq) y clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (100 mg, 305 μmol, 1,00 eq, sal HCl). La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 1 h, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (1 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxiacetamida **(Compuesto 272)**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{18}ClN_3O_4$: 363,10; encontrado 364,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,13 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,24 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

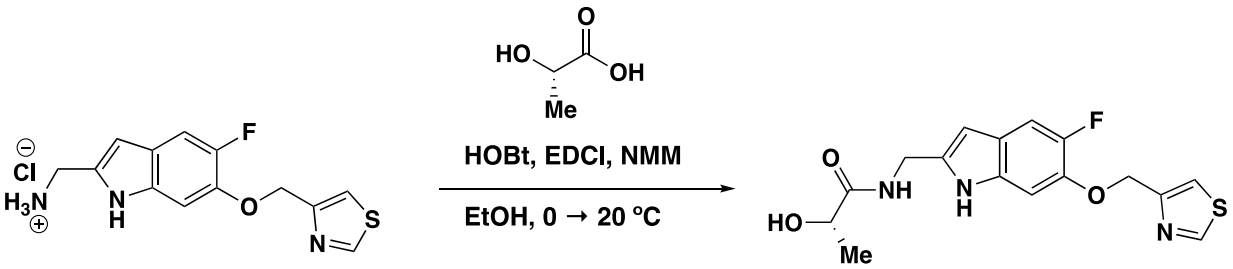
[0915] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-25** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 272** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-25

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
273		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metiloxetano-3-carboxamida	389,11	390,2
274		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-3-carboxamida	375,10	376,0
275		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-	400,09	401,2

		cianooxetano-3-carboxamida		
276		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida	375,10	376,2
277		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metiloxetano-3-carboxamida	391,08	392,1
278		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida	375,10	376,1
279		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(metoximetil)ciclopropano-1-carboxamida	405,09	406,1
280		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(metoximetil)ciclopropano-1-carboxamida	389,12	390,3
534		*rac*-(1*R*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida	403,13	404,3

Ejemplo 47: (Compuesto 281)

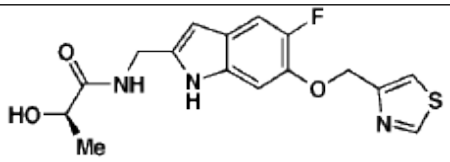


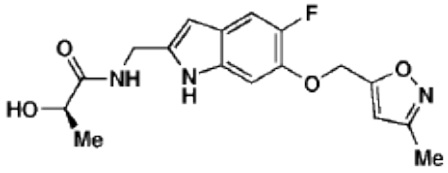
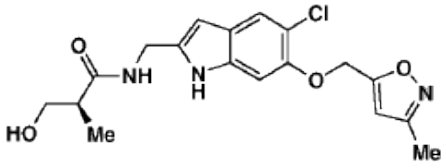
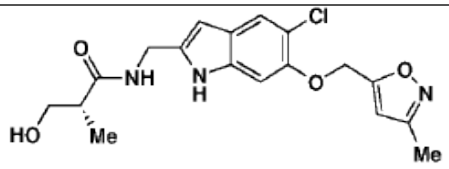
Paso 1: (*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida

[0916] A una solución de ácido (2*S*)-2-hidroxipropanoico (57,4 mg, 637 μmol, 2,00 eq) en EtOH (1,0 mL) se añadieron EDCI (91,6 mg, 478 μmol, 1,50 eq) y HOBt (6,46 mg, 47,8 μmol, 0,15 eq) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se añadieron en porciones clorhidrato de (5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (100 mg, 319 μmol, 1,00 eq, sal HCl) y NMM (96,7 mg, 956 μmol, 3,00 eq). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio (*S*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida (**Compuesto 281**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{16}FN_3O_3S$: 349,09; encontrado 350,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,11 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,04 – 3,99 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

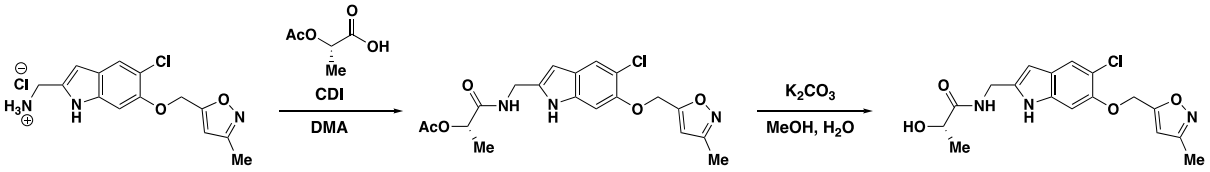
[0917] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-26** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 281** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-26

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
282		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida	349,09	350,1

283		(*R*)-*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida	347,13	348,3
535		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida	377,11	378,1
536		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida	377,11	378,2

Ejemplo 48: (Compuesto 284)



Paso 1: acetato de (*S*)-1-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo

[0918] A una solución de ácido (*S*)-2-acetoxipropanoico (1,45 g, 10,9 mmol, 1,20 eq) en DMA (15 mL) se añadió CDI (1,78 g, 10,9 mmol, 1,20 eq) en una sola porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, luego se añadió clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (3,00 g, 9,14 mmol, 1,00 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se inactivó mediante la adición de H_2O (60 ml). Después de la adición de H_2O, la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h y luego se filtró. La torta de filtración se recogió y se secó a presión reducida para dar acetato de (*S*)-1-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-

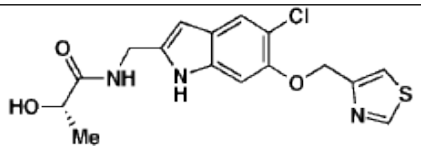
1*H*-indol-2-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}ClN_3O_5$: 405,11; encontrado 406,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: (*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida

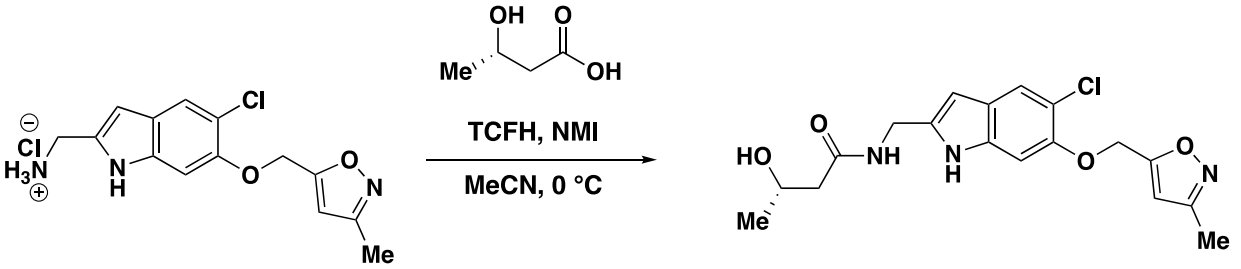
[0919] A una solución de acetato de (*S*)-1-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)amino)-1-oxopropan-2-ilo (3,71 g, 9,14 mmol, 1,00 eq) en MeOH (18 mL) y H_2O (6 mL) se añadió K_2CO_3 (3,16 g, 22,8 mmol, 2,50 eq) en una sola porción a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 h, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (110 mL) y luego se agitó a 20 °C durante 0,5 h más. Luego se filtró la mezcla y se recogió la torta de filtrado y se secó a presión reducida. Luego, el residuo se trituró con EtOH (18 mL) a 20 °C durante 30 minutos y se aisló por filtración. Una purificación adicional por HPLC preparativa proporcionó (*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida (**Compuesto 284)**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{18}ClN_3O_4$: 363,10; encontrado 364,0. H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10,90 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[0920] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-27** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 284** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-27

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
285		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxipropanamida	365,06	366,1

Ejemplo 49: (Compuesto 286)

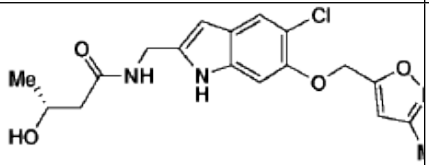


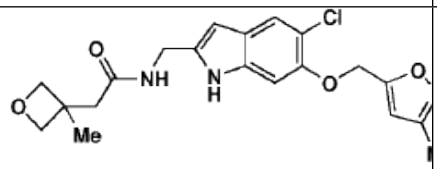
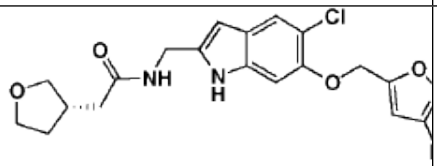
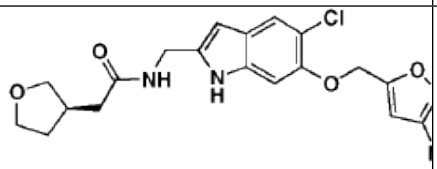
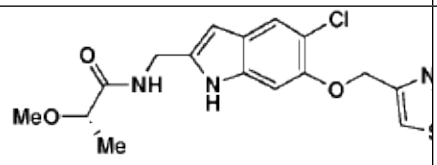
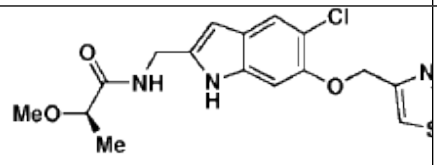
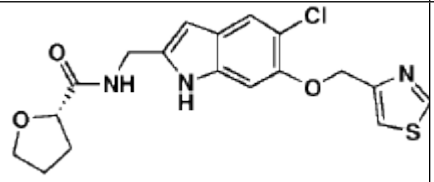
Paso 1: (*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxibutanamida

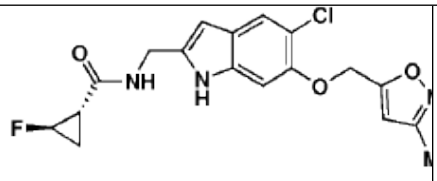
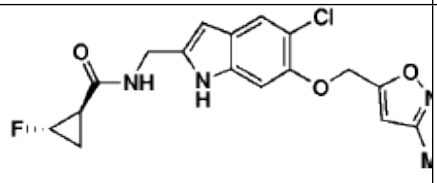
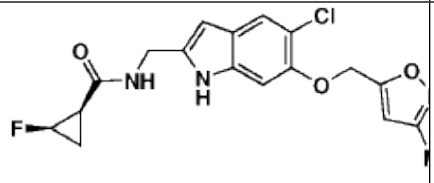
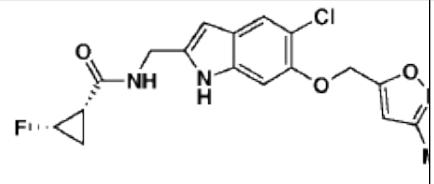
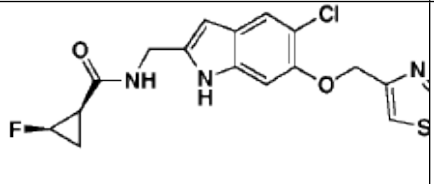
[0921] A una mezcla de clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (80 mg, 243 µmol, 1,00 eq) y ácido (3*S*)-3-hidroxibutanoico (26,6 mg, 255 µmol, 1,05 eq) en acetonitrilo (1 mL) a 0 °C se añadieron 1-metilimidazol (80,0 mg, 975 µmol, 4,00 eq) y hexafluorofosfato de *N*-(cloro(dimetilamino)metileno)-*N*-metilmetanaminio (V) (102 mg, 365 µmol, 1,50 eq) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se inactivó a 0 °C mediante la adición de H_2O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una purificación adicional por HPLC preparativa proporcionó (*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxibutanamida (**Compuesto 286**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{20}ClN_3O_4$: 377,11; encontrado 378,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,29 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,04 – 3,98 (m, 1H), 2,30 – 2,07 (m, 5H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

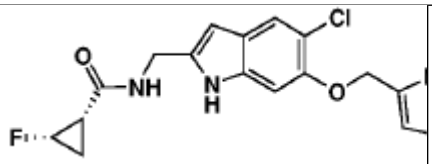
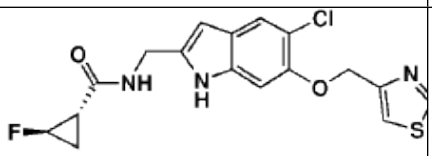
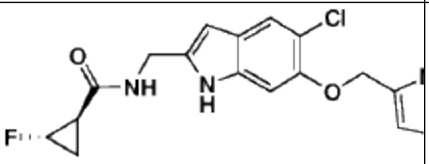
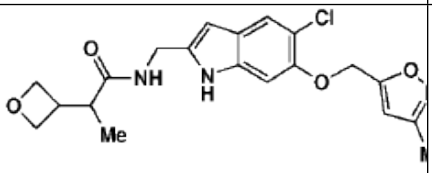
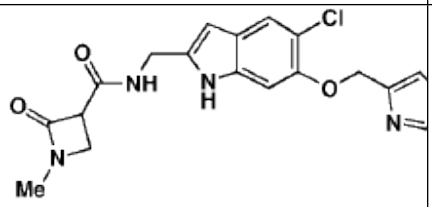
[0922] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-28** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 286** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-28

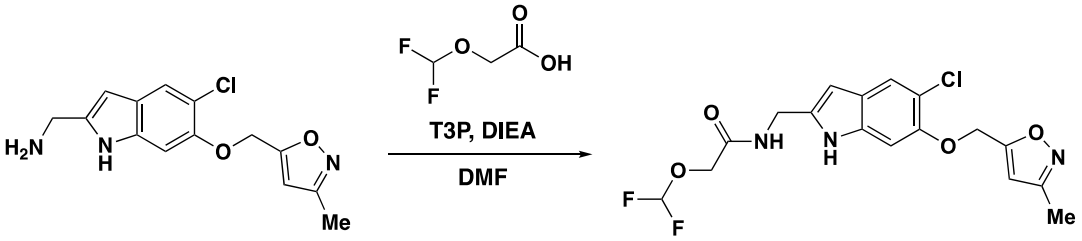
N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado [M + H]$^+$**
287		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-	377,11	378,1

		hidroxibutanamida		
288		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(3-metiloxetan-3-il)acetamida	403,13	404,0
289		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida	403,13	404,2
290		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida	403,13	404,3
291		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida	379,08	380,1
292		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida	379,08	380,1
293		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida	391,08	392,1

537		(1*S*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida	377,09	378,0
538		(1*R*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida	377,09	378,2
539		(1*R*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida	377,09	378,1
540		(1*S*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida	377,09	378,2
541		(1*R*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida	379,06	380,0

542		(1*S*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida	379,06	380,2
543		(1*S*,2*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida	379,06	380,0
544		(1*R*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida	379,06	380,2
545		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(oxetan-3-il)propanamida	403,13	404,1
546		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxoazetidina-3-carboxamida	404,07	405,1

Ejemplo 50: (Compuesto 294)

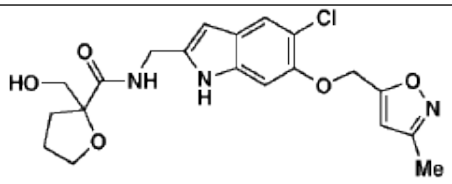
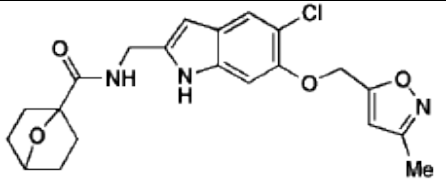


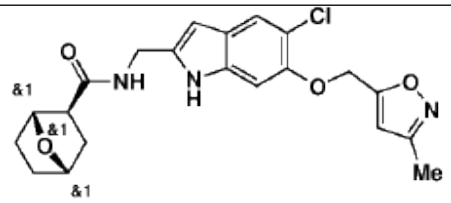
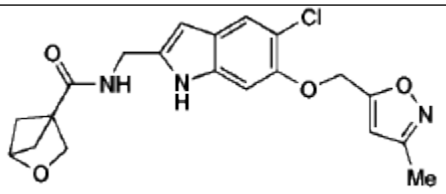
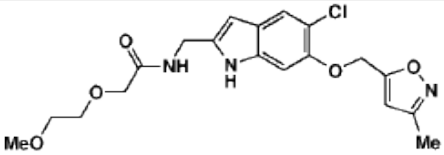
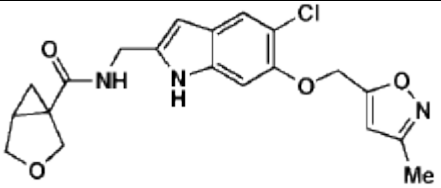
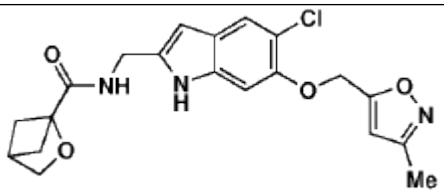
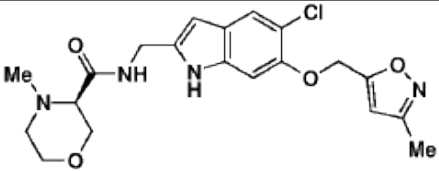
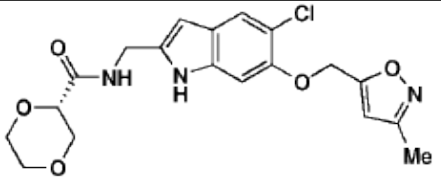
Paso 1: *N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(difluorometoxi)acetamida

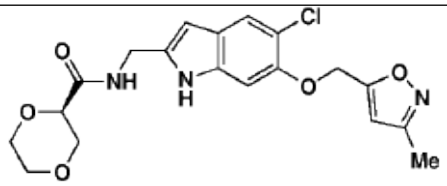
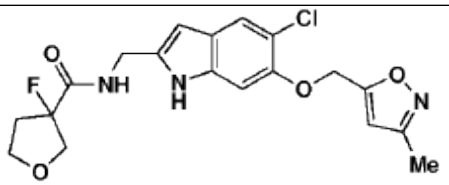
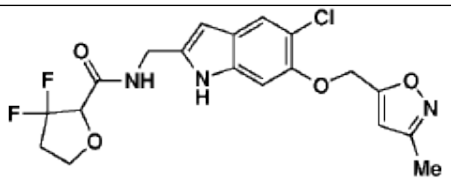
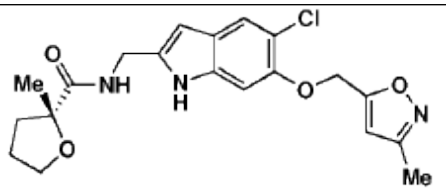
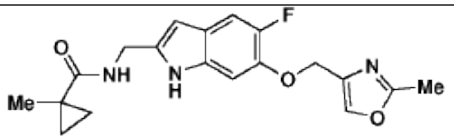
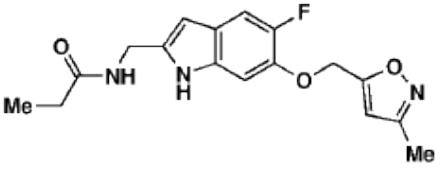
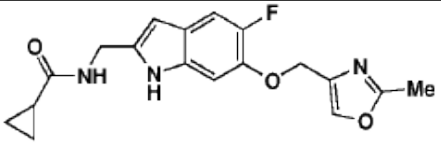
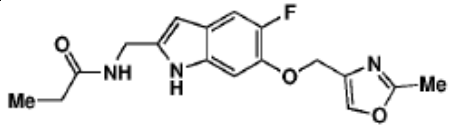
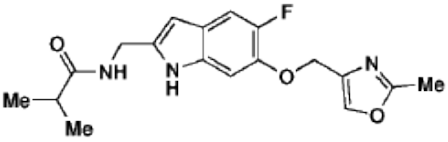
[0923] A una solución de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (34,4 mg, 0,118 mmol, 1,0 eq.) y ácido 2-(difluorometoxi)acético (0,022 g, 0,177 mmol, 1,5 eq.) en DMF (0,6 mL) se añadieron DIEA (0,062 mL, 0,354 mmol, 3 eq.) y T3P (0,098 g, 50 % p/p, 0,153 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 30 min, luego se diluyó con MeCN (1,5 mL) y H_2O (1,5 mL). La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(difluorometoxi)acetamida (**Compuesto 294**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{16}ClF_2N_3O_4$: 399,08; encontrado 400,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,90 (s, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,70 (t, *J* = 75,1 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 – 6,10 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

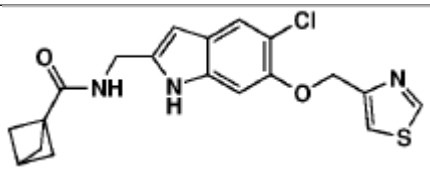
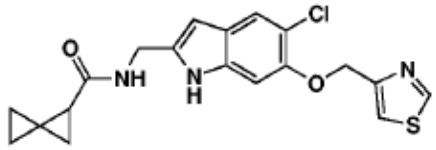
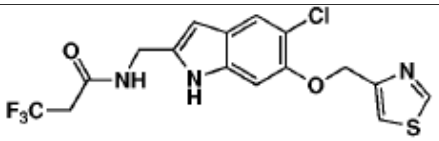
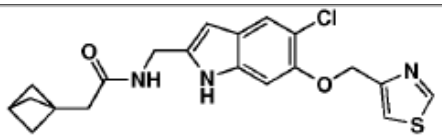
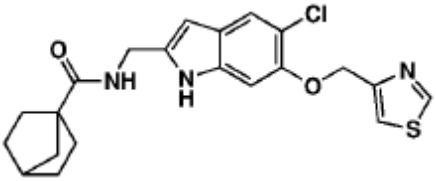
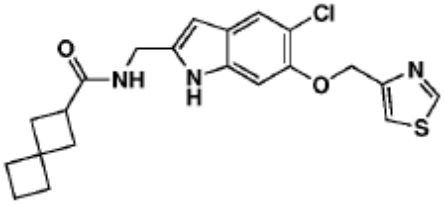
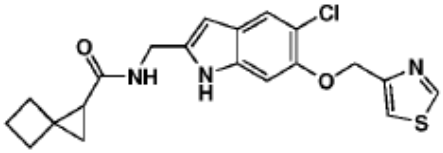
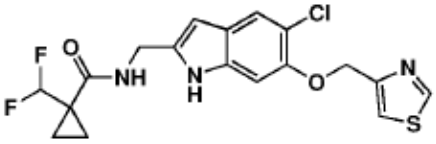
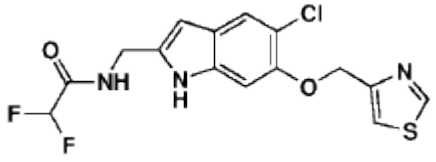
[0924] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-29** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 294** utilizando los materiales de partida apropiados.

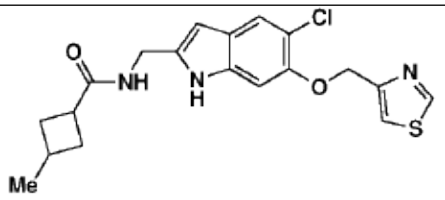
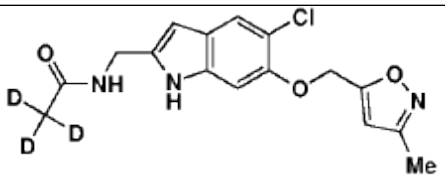
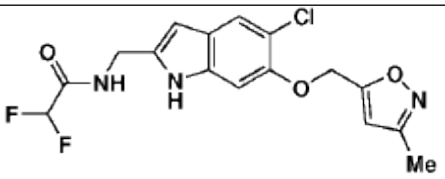
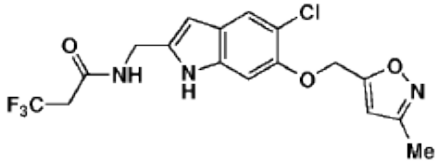
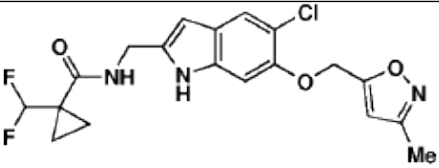
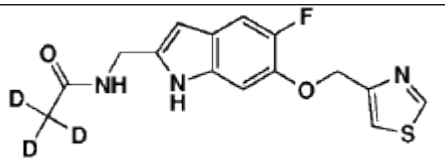
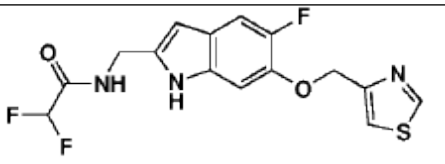
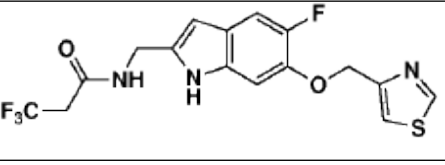
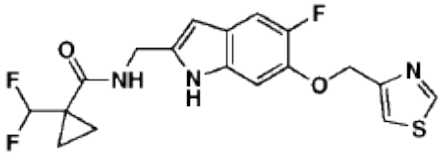
Tabla T-29

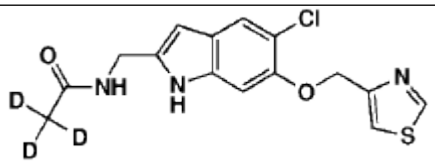
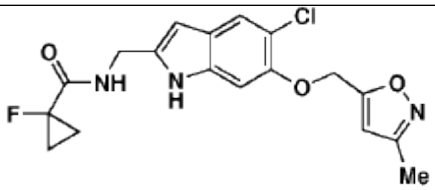
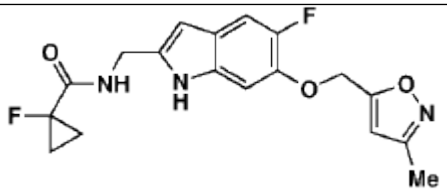
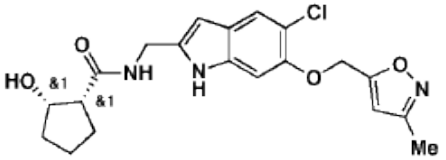
N.º de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrado $[M + H]^+$
295		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carboxamida	419,12	420,2
296		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-1-carboxamida	415,13	438,1 $[M+Na]^+$

297		*(*1*R*,2*S*,4*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida y (1*S*,2*R*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-7-oxabiciclo[2,2,1]heptano-2-carboxamida	415,13	416,2
298		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxabiciclo[2,1,1]hexano-4-carboxamida	401,11	402,2
299		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(2-metoxietoxi)acetamida	407,12	408,1
300		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-oxabiciclo[3,1,0]hexano-1-carboxamida	401,11	402,1
301		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxabiciclo[2,1,1]hexano-1-carboxamida	401,11	402,1
302		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4-metilmorfolina-3-carboxamida	418,14	419,2
303		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1,4-dioxano-2-carboxamida	405,11	405,7

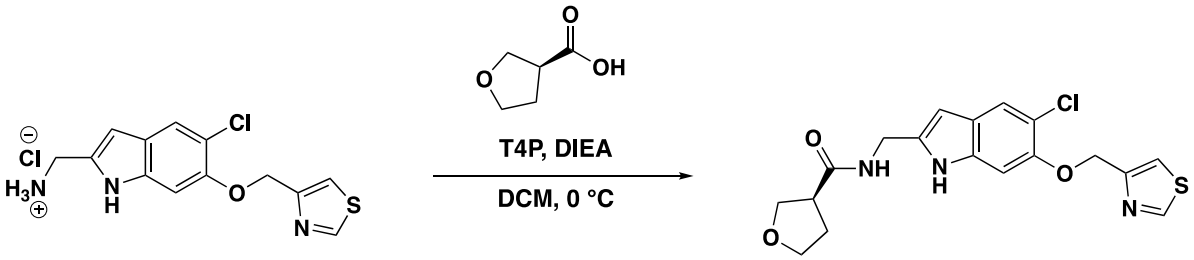
304		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1,4-dioxano-2-carboxamida	405,11	405,8
305		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-fluorotetrahidrofuran-3-carboxamida	407,10	408,2
306		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3-difluorotetrahidrofuran-2-carboxamida	425,10	426,2
307		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida	403,13	404,2
547		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,15	358,0
548		*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	331,13	332,5
549		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida	343,13	344,2
550		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propionamida	331,13	332,2
551		*N*-((5-fluoro-6-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)isobutiramida	345,15	346,2

552		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carboxamida	387,08	388,2
553		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)espiro[2,2]pentano-1-carboxamida	387,08	388,2
554		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropanamida	403,04	404,1
555		2-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	401,10	402,2
556		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)biciclo[2,2,1]heptano-1-carboxamida	415,11	416,2
557		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)espiro[3,3]heptano-2-carboxamida	415,11	416,2
558		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)espiro[2,3]hexano-1-carboxamida	401,10	402,2
559		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxamida	411,06	412,1
560		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	371,03	372,1

561		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-metilciclobutano-1-carboxamida	389,10	390,2
562		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida-2,2,2-*d*3	336,11	337,1
563		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	369,07	370,2
564		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropanamida	401,08	402,2
565		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxamida	409,10	410,2
566		*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida-2,2,2-*d*3	322,10	345,1 [M + Na]$^+$
567		2,2-difluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	355,06	356,2
568		3,3,3-trifluoro-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)propanamida	387,10	388,2
569		1-(difluorometil)-*N*-((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	395,09	396,2

570		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida-2,2,2-*d*3	338,07	339,1
571		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxamida	377,09	378,2
572		1-fluoro-*N*-((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida	361,13	362,2
573		*rac*-(1*R*,2*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxamida	403,13	404,1

Ejemplo 51: (Compuesto 308)



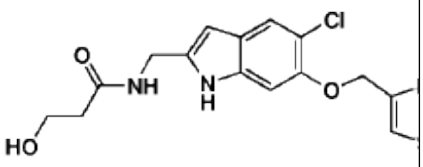
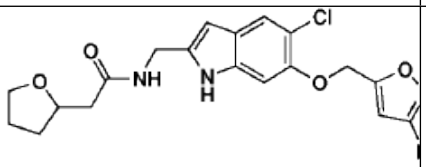
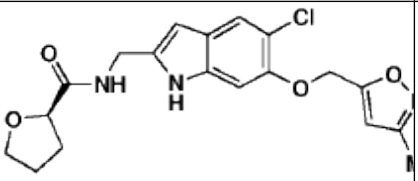
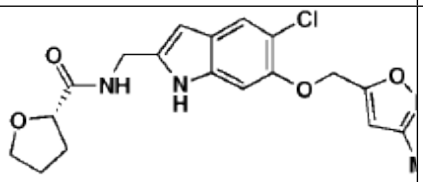
Paso 1: (*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida

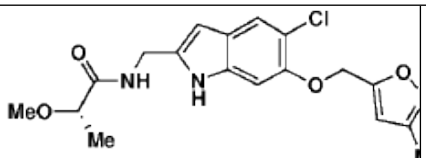
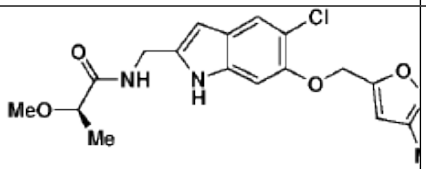
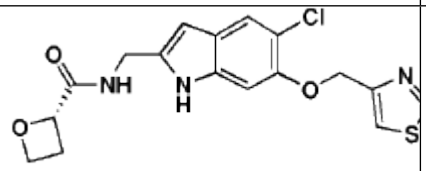
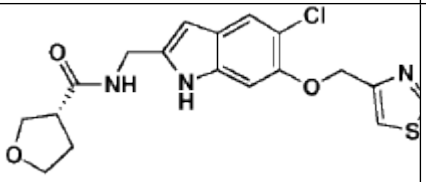
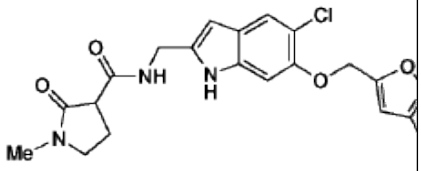
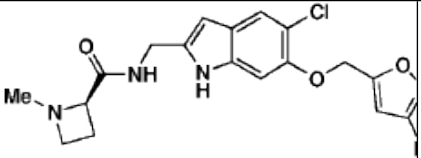
[0925] A una mezcla de clorhidrato de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (142 mg, 431 μmol, 1,00 eq) y ácido (*S*)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (50,0 mg, 431 μmol, 1,00 eq) en DCM (4 mL) se añadió DIEA (167 mg, 1,29 mmol, 3,00 eq) gota a gota a 20 °C. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y luego se añadió gota a gota a la mezcla de reacción 2,4,6-tributil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (T4P, 372 mg, 517 μmol, 1,20 eq, 50 % p/p en EtOAc). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a 0 °C y se extrajo con DCM/isopropanol (3/1) (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión

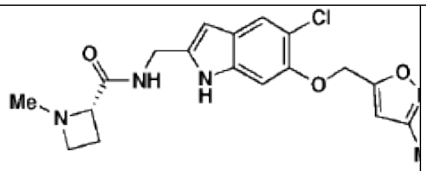
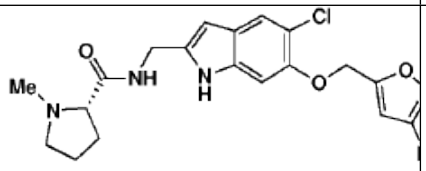
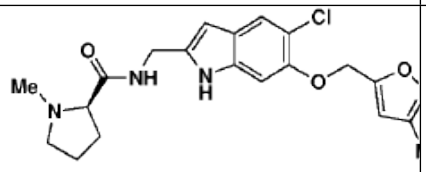
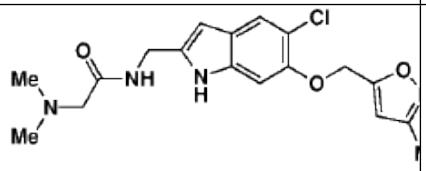
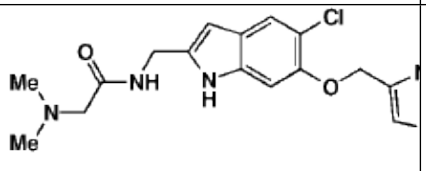
reducida. La purificación por HPLC preparativa dio (*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (**Compuesto 308**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}ClN_3O_3S$: 391,08; encontrado 391,9 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,69 – 3,65 (m, 2H), 3,01 – 2,99 (m, 1H), 2,04 – 2,00 (m, 2H).

[0926] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-30** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 308** utilizando los materiales de partida apropiados.

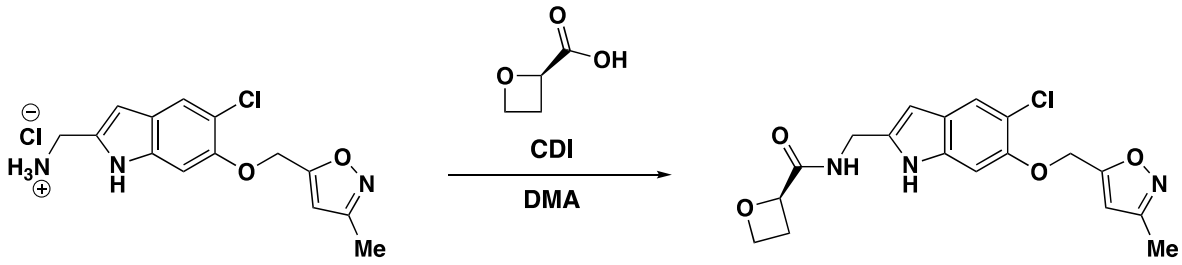
Tabla T-30

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
309		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-hidroxipropanamida	365,06	365,9
310		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida	403,13	404,0
311		(R)-N-*((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofurano-2-carboxamida*	389,11	390,1
312		(S)-N-*((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofuran-2-carboxamida*	389,11	390,2

313		(S)-N-*((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida*	377,11	378,1
314		*(R)-N-*((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-metoxipropanamida	377,11	378,1
315		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida	377,06	377,9
316		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)tetrahidrofurano-3-carboxamida	391,08	391,9
574		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-2-oxopirrolidina-3-carboxamida	416,13	417,1
575		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida	388,13	389,2

576		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida	388,13	389,0
577		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida	402,15	403,2
578		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida	402,15	403,2
579		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(dimetilamino)acetamida	376,13	377,1
580		*N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(dimetilamino)acetamida	378,09	378,9

Ejemplo 52: (Compuesto 317)

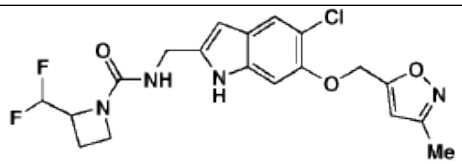


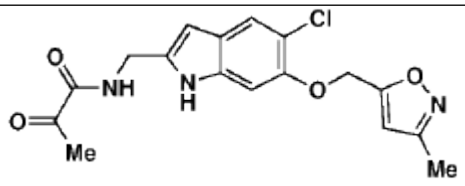
Paso 1: (*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida

[0927] A una solución de ácido (*R*)-oxetano-2-carboxílico (559 mg, 5,48 mmol, 1,20 eq) en DMA (10 mL) se añadió CDI (889 mg, 5,48 mmol, 1,20 eq) en porciones a 20 ºC, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, después de lo cual se añadió clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (1,50 g, 4,57 mmol, 1,00 eq, sal HCl) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h, luego se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a 20 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Luego, el residuo se trituró con EtOH (5 mL) a 20 °C durante 30 min y se filtró para dar (*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)oxetano-2-carboxamida **(Compuesto 317)**. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}ClN_3O_4$: 375,1; encontrado 376,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,05 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,12 – 5,08 (m, 1H), 4,77 – 4,75 (m, 1H), 4,59 – 4,57 (m, 1H), 4,55 – 4,53 (m, 2H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 2,31 (s, 3H).

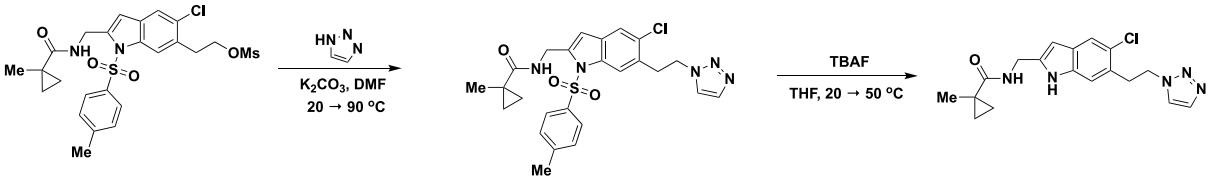
[0928] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-31** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 317** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-31

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
581		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(difluorometil)azetidina-1-carboxamida	424,11	425,1

582		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-oxopropanamida	361,08	362,1

Ejemplo 53: (Compuesto 583)



Paso 1: *N*-((6-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida3

[0929] A una mezcla de metanosulfonato de 2-(5-cloro-2-((1-metilciclopropano-1-carboxamido)metil)-1-tosil-1*H*-indol-6-il)etilo (300 mg, 556 µmol, 1,00 eq) y 1*H*-triazol (384 mg, 5,57 mmol, 10,0 eq) en DMF (3 mL) se añadió K_2CO_3 (307 mg, 2,23 mmol, 4,00 eq) en una sola porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó hasta 90 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL) a 20 °C, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar *N*-((6-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{26}ClN_5O_3S$: 511,14; encontrado 512,3 $[M + H]^+$.

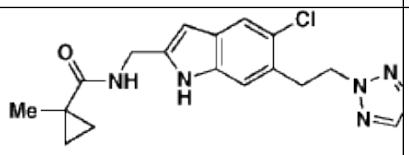
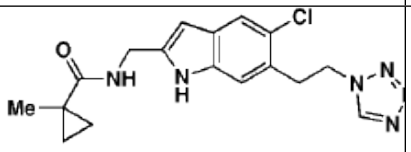
Paso 2: *N*-((6-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

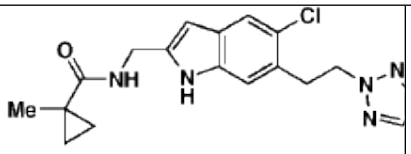
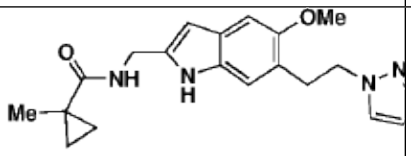
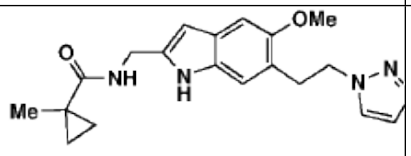
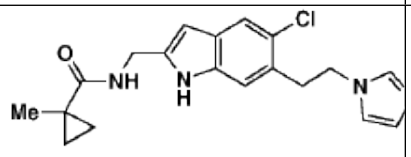
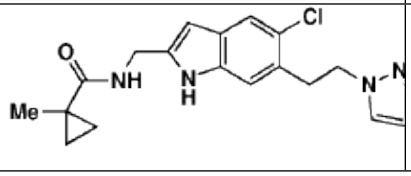
[0930] A una solución de *N*-((6-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (125 mg, 244 µmol, 1,00 eq) en THF (5 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 4,88 mL, 20,0 eq) en una sola porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20

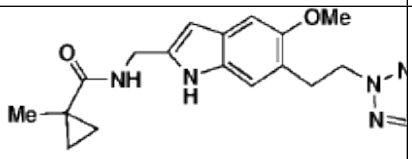
mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((6-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 583**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{20}ClN_5O$: 357,14; encontrado 358,3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,30 – 3,28 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,97 (m, 2H), 0,54 – 0,52 (m, 2H).

[0931] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-32** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 583** utilizando los materiales de partida apropiados.

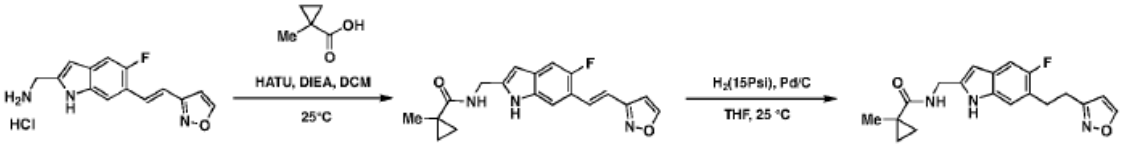
Tabla T-32

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
584		*N*-((6-(2-(2*H*-tetrazol-2-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	358,13	359,2
585		*N*-((6-(2-(1*H*-tetrazol-1-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	358,13	359,2

586		*N*-((6-(2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	357,14	358,3
587		*N*-((6-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	352,19	353,4
588		*N*-((6-(2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	353,19	354,4
589		*N*-((6-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	356,14	357,2
590		*N*-((6-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etil)-5-cloro-1*H*-	356,14	357,2

		indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida		
591		*N*-((6-(2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)etil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	353,19	354,4

Ejemplo 54: (Compuesto 592)



Paso 1: (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

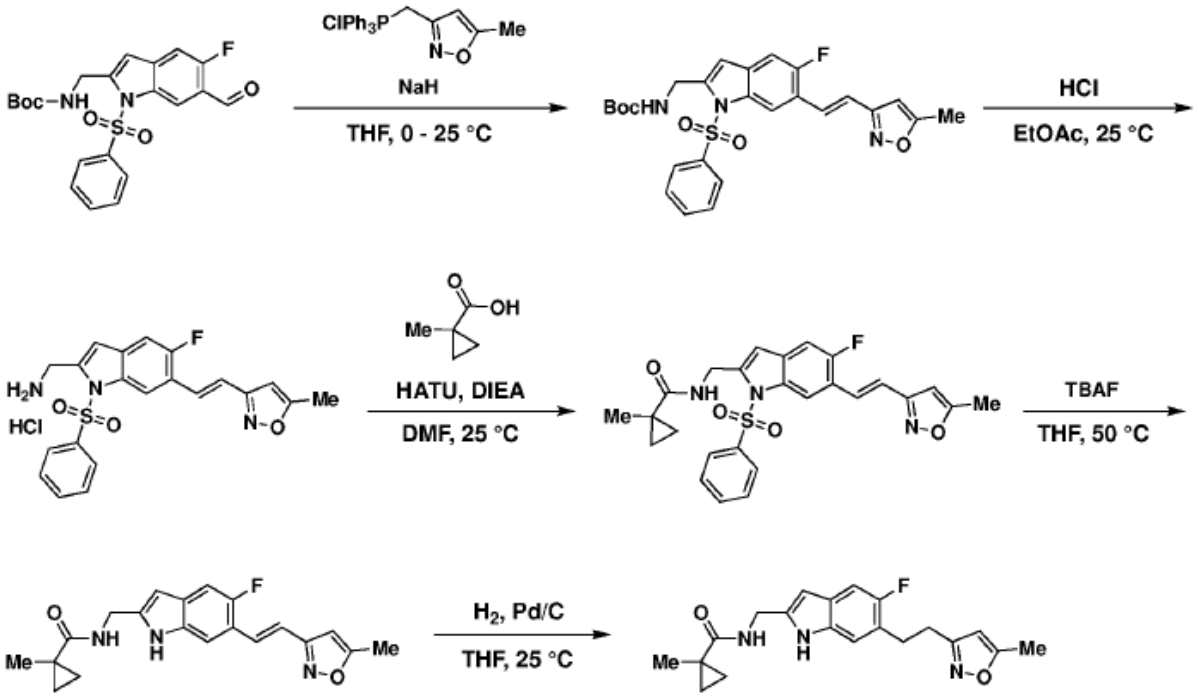
[0932] A una solución de clorhidrato de (*E*)-(5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metanamina (200 mg, 680 μmol, 1,00 eq, sal HCl) en DCM (2 mL) se añadieron ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (81,8 mg, 817 μmol, 1,20 eq), DIEA (528 mg, 4,09 mmol, 711 μL, 6,00 eq) y HATU (336 mg, 885 μmol, 1,30 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (5 mL) y luego se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O_2$: 339,14; encontrado: 340,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0933] A una suspensión de Pd/C (200 mg, 294 μmol, 10,0 % de pureza, 1,00 eq) en THF (1 ml)

se añadió (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 294 μmol, 1,00 eq) en una porción, y la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 minutos en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con MeOH (3 x 10 mL), y la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 592**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{18}FN_3O_2$: 341,15; encontrado: 342,2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10,77 (s, 1 H), 8,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 8,01 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,14(s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,03 – 2,97 (m, 2 H), 2,97 – 2,93 (m, 2 H), 1,28 (s, 3 H), 1,00 – 0,98 (m, 2 H), 0,54 – 0,51 (m, 2 H).

Ejemplo 55: (Compuesto 593)



Paso 1: (*E*)-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0934] A una solución de hidruro de sodio (NaH, 90,1 mg, 2,25 mmol, 1,30 eq) en THF (5 mL) a 0 °C se añadió 3-((clorotrifenil-λ^5-fosfaneil)metil)-5-metilisoxazol (683 mg, 1,73 mmol, 1,00 eq) en porciones. Después de 1 h a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de ((5-fluoro-6-formil-1-

(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (750 mg, 1,73 mmol, 1,00 eq) en THF (5 mL). Se dejó que la reacción se calentara a 25 °C. Luego de 2 h la reacción se inactivó con una solución sat. ac. de NH_4Cl (15 mL) a 0 °C. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (*E*)-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{26}FN_3O_5S$: 511,2; encontrado: 456,2 $[M - t\text{Bu} + 2H]^+$.

Paso 2: Clorhidrato de (*E*)-(5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metanamina

[0935] A una solución de (*E*)-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (780 mg, 1,52 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (0,2 mL) se añadió HCl en acetato de etilo (4 M, 39,0 mL, 102 eq). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (*E*)-(5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metanamina, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{18}FN_3O_3S$: 411,1; encontrado: 395,2 $[M - NH_2]^+$.

Paso 3: (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0936] A una mezcla de clorhidrato de (*E*)-(5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metanamina (630 mg, 1,41 mmol, 1,00 eq) en DMF (5 mL) se añadió ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (154 mg, 1,55 mmol, 1,10 eq), DIEA (545 mg, 4,22 mmol, 3,00 eq) y HATU (695 mg, 1,83 mmol, 1,30 eq). Después de 2 h, la reacción se inactivó mediante adición de H_2O (5 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{24}FN_3O_4S$: 493,1; encontrado: 494,3 $[M + H]^+$.

Paso 4: (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0937] A una solución de (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-

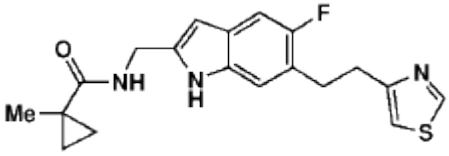
indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (580 mg, 1,18 mmol, 1,00 eq) en THF (6 mL) se añadió TBAF (5,88 mL, 5,00 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 h, la reacción se inactivó mediante adición de H_2O (10 mL) a 25 °C. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{20}FN_3O_2$: 353,2; encontrado: 354,3 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0938] A una solución de (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 424 μmol, 1,00 eq) en THF (1,5 mL) se añadió Pd/C (150 mg, 15,0 mmol, 35,3 eq). La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. Después de 40 min a 15 Psi H_2, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-fluoro-6-(2-(5-metilisoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 593**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{22}FN_3O_2$: 355,2; encontrado: 356,3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,01 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 6,14 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,00 – 2,95 (m, 2H), 2,88 – 2,84 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

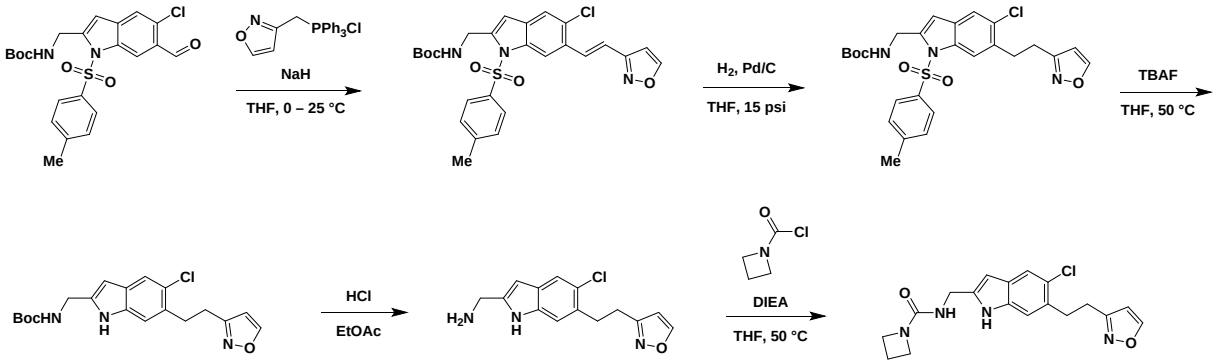
[0939] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-33** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 593** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-33

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
594		*N*-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-	357,13	358,3

		1-carboxamida		

Ejemplo 56 (Compuesto 595)



Paso 1: (*E*)-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0940] A una solución de 3-((clorotrifenil-λ^5-fosfaneil)metil)isoxazol (328 mg, 864 µmol, 1,00 eq) en THF (8 mL) se añadió NaH (60 % p/p, 45,0 mg, 1,12 mmol, 1,30 eq) a 0 °C, y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución de ((5-cloro-6-formil-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 864 µmol, 1,00 eq) en THF (4 mL) y la reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna para dar (*E*)-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{26}ClN_3O_5S$: 527,13; encontrado: 528,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: ((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0941] A una solución de (E)-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 568 µmol, 1,00 eq) en THF (0,5 mL) se añadió Pd/C (10 % p/p, 300 mg, 277 µmol, 0,5 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna para dar ((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{28}ClN_3O_5S$: 529,14; encontrado: 552,2 $[M + Na]^+$.

Paso 3: ((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0942] A una solución de ((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1-tosil-*1H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 283 µmol, 1,00 eq) en THF (0,5 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 2 mL, 2,00 mmol, 7,07 eq) y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl ac. sat. (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar ((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{22}ClN_3O_3$: 375,13; encontrado: 376,2 $[M + H]^+$.

Paso 4: (5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metanamina

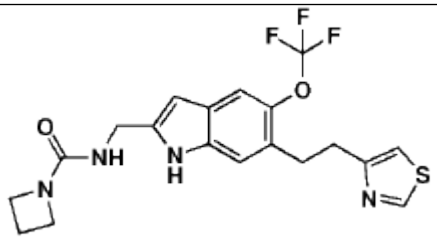
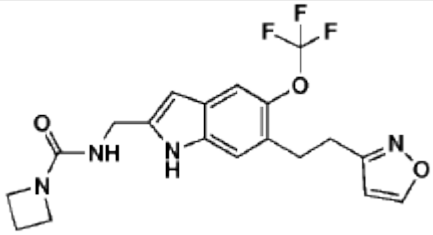
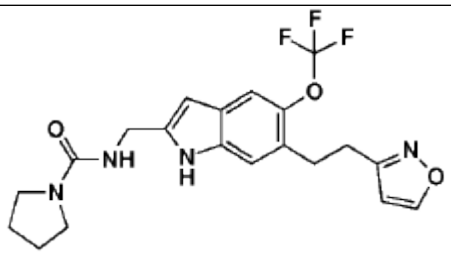
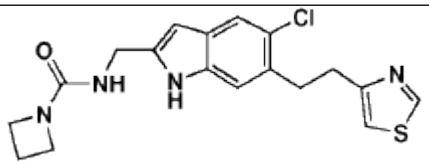
[0943] A una solución de ((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 266 µmol, 1,00 eq) en EtOAc (0,5 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 5 mL) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar (5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metanamina, que se utilizó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{14}ClN_3O_3$: 275,08; encontrado: 276,1 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

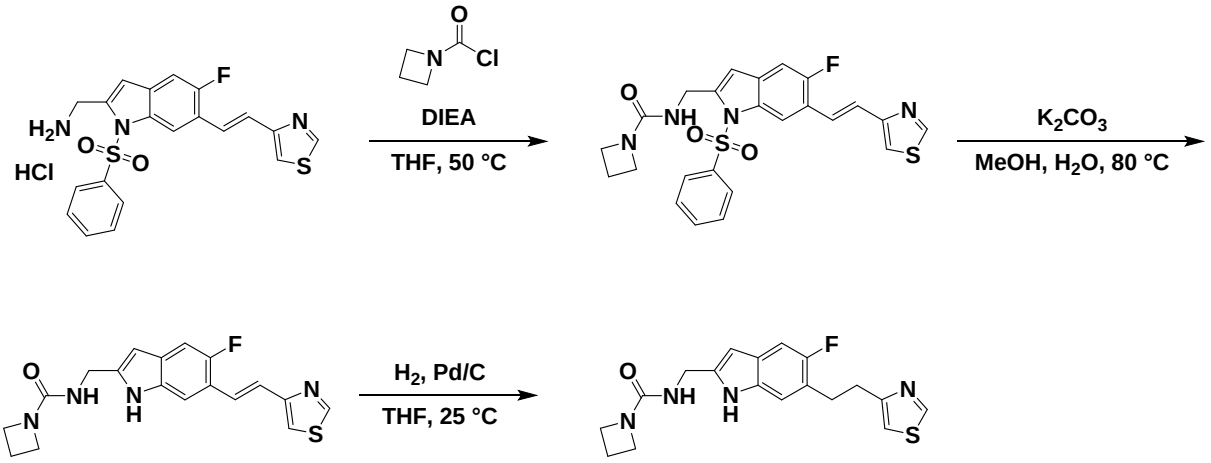
[0944] A una solución de (5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metanamina (91,0 mg, 291 µmol, 1,00 eq) en THF (2,0 mL) se añadieron DIEA (150 mg, 1,17 mmol, 4,00 eq) y cloruro de azetidina-1-carbonilo (104 mg, 874 µmol, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó luego a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los materiales crudos se purificaron por HPLC preparativa para dar *N*-((5-cloro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (**Compuesto 595**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}ClN_4O_2$: 358,12; encontrado: 359,3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,75 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,84 – 3,80 (m, 4H), 3,10 – 3,07 (m, 2H), 2,98 – 2,94 (m, 2H), 2,17 – 2,09 (m, 2H).

[0945] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-34** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 595** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-34

N.º de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrado $[M + H]^+$
596		*N*-((6-(2-(tiazol-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	424,12	425,1
597		*N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	408,14	409,1
598		*N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	422,16	423,1
599		*N*-((5-cloro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	374,10	375,3

Ejemplo 57 (Compuesto 600)



Paso 1: (*E*)-*N*-((5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-6-(2-(tiazol-4-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

[0946] A una solución de clorhidrato de (*E*)-(5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-6-(2-(tiazol-4-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metanamina (400 mg, 967 µmol, 1,00 eq) en THF (5 mL) se añadió DIEA (375 mg, 2,90 mmol, 3,00 eq) y cloruro de azetidina-1-carbonilo (346 mg, 2,90 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Después de 1 h, la reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (*E*)-*N*-((5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-6-(2-(tiazol-4-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{21}FN_4O_3S_2$: 496,1; encontrado 497,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

[0947] A una solución de (*E*)-*N*-((5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-6-(2-(tiazol-4-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (350 mg, 704 µmol, 1,00 eq) en MeOH (5 mL) y H_2O (0,5 mL) se añadió K_2CO_3 (292 mg, 2,11 mmol, 3,00 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 16 h, la reacción se inactivó mediante adición de H_2O (5 mL). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{17}FN_4OS$: 356,1; encontrado 357,2 $[M + H]^+$.

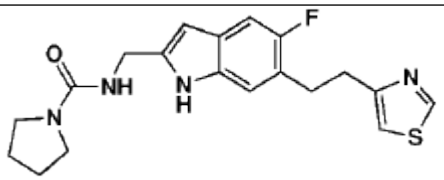
Paso 3: *N*-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

[0948] A una solución de (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (160 mg, 448 µmol, 1,00 eq) en THF (2 mL) se añadió Pd/C (160 mg, 16,0 mmol,

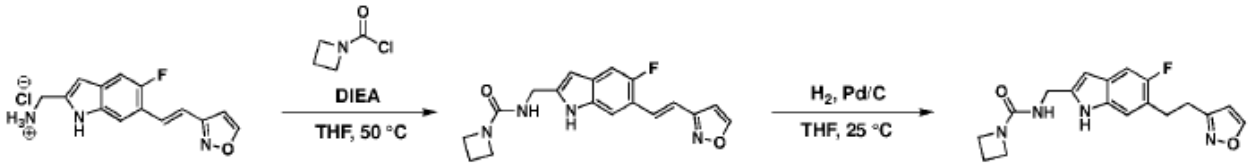
35,6 eq) bajo atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. Después de 2 h a 15 Psi H_2, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (**Compuesto 600**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}FN_4OS$: 358,1; encontrado 359,3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10,72 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,12 (m, 2H), 6,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,16 – 2,09 (m, 2H).

[0949] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-35** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 600** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-35

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
601		*N*-((5-fluoro-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	372,14	373,3

Ejemplo 58 (Compuesto 602)



Paso 1: (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

[0950] A una solución de clorhidrato de (*E*)-(5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metanamina (260 mg, 1,01 mmol, 1,00 eq) en THF (3 mL) se añadió DIEA (391 mg, 3,03 mmol, 3,00 eq) y cloruro de azetidina-1-carbonilo (362 mg, 3,03 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 h, la reacción se inactivó mediante adición de H_2O (10 mL) a 25 °C. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se

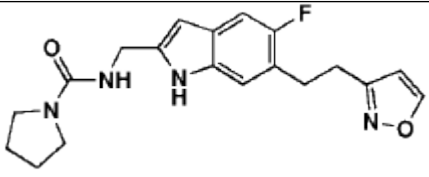
lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{17}FN_4O_2$: 340,1; encontrado 341,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

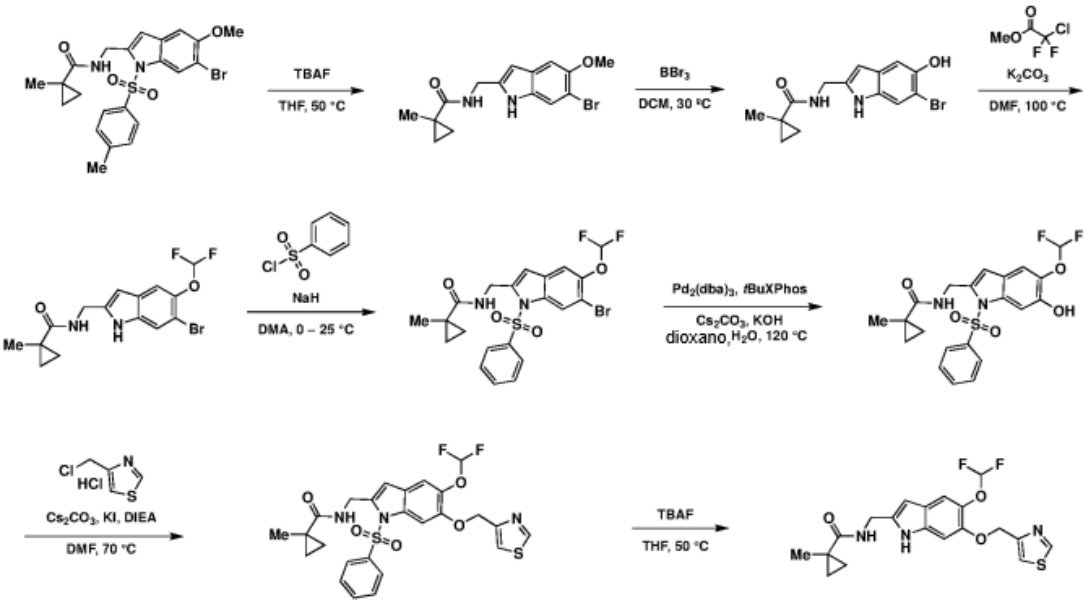
[0951] A una solución de (*E*)-*N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (150 mg, 440 μmol, 1,00 eq) en THF (2 mL) se añadió Pd/C (150 mg, 440 μmol 1,00 eq) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. Después de 30 min a 15 Psi H_2, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (**Compuesto 602**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}FN_4O_2$: 342,1; encontrado 343,3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 6,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,02 – 2,99 (m, 2H), 2,96 – 2,94 (m, 2H), 2,16 – 2,09 (m, 2H).

[0952] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-36** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 602** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-36

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
603		*N*-((5-fluoro-6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	356,16	357,2

Ejemplo 59 (Compuesto 604)



Paso 1: *N*-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0953] A una solución de *N*-((6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (3,2 g, 6,51 mmol, 1,00 eq) en THF (10 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 26 mL, 26 mmol, 4,00 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo luego con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl ac. sat. (3 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{17}BrN_2O_2$: 336,05; encontrado: 337,0 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-bromo-5-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0954] A una solución de *N*-((6-bromo-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,9 g, 5,63 mmol, 1,00 eq) en DCM (20 mL) se añadió BBr_3 (3,26 mL, 33,8 mmol, 6,00 eq). La mezcla se agitó a 30 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 20 min, y se ajustó a pH = 8 con la adición de $NaHCO_3$ ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-bromo-5-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{15}BrN_2O_2$: 322,03; encontrado: 323,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0955] A una solución de *N*-((6-bromo-5-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (650 mg, 2,01 mmol, 1,00 eq) en DMF (5mL) se añadió K_2CO_3 (280 mg, 2,01 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. Se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (377 mg, 2,61 mmol, 1,3 eq) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en $Na_{2SO}4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{15}H_{15}BrF_2N_2O_2$: 372,03; encontrado: 373,0 $[M + H]^+$.

Paso 4: *N*-((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0956] A una solución de *N*-((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (650 mg, 0,59 mmol, 1,00 eq) en DMA (2 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% p/p, 47,2 mg, 1,18 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (124 mg, 0,71 mmol, 1,2 eq) y la reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua helada (10 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 3 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{19}BrF_2N_2O_4S$: 512,02; encontrado: 513,0 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((5-(difluorometoxi)-6-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0957] A una solución de *N*-((6-bromo-5-(difluorometoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (650 mg, 0,59 mmol, 1,00 eq) en dioxano (3 mL) y agua (0,6 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (254 mg, 0,78 mmol, 1,00 eq) y KOH (87,4 mg, 1,56 mmol, 4,00 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (35,7 mg, 0,039 mmol, 0,1 eq) y *t*BuXPhos (16,5 mg, 0,039 mmol, 0,1 eq) y la reacción se calentó a 120 °C y se

agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-(difluorometoxi)-6-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{20}F_2N_2O_5S$: 450,1; encontrado: 451,1 $[M + H]^+$.

Paso 6: *N*-((5-(difluorometoxi)-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

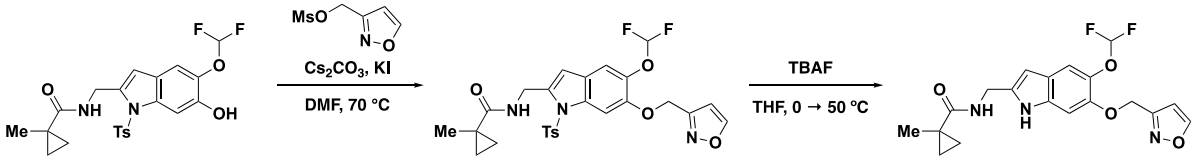
[0958] A una solución de *N*-((5-(difluorometoxi)-6-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 0,22 mmol, 1,00 eq) en DMF (0,8 mL) se añadió gota a gota una solución de clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (38,5 mg, 0,29 mmol, 1,30 eq) y DIEA (155 µL, 0,89 mmol, 4,00 eq) en DMF (0,2 mL). Se añadieron KI (3,7 mg, 22,2 µmol, 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (145 mg, 0,044 mmol, 4,00 eq) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-(difluorometoxi)-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{23}F_2N_3O_5S_2$: 547,1; encontrado: 548,2 $[M + H]^+$.

Paso 7: *N*-((5-(difluorometoxi)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0959] Se añadió una solución de TBAF (1 M en THF, 511 µL, 0,65 mmol, 5,00 eq) a *N*-((5-(difluorometoxi)-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (70 mg, 0,13 mmol, 1,00 eq) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl ac. sat. (3 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-(difluorometoxi)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 604**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{19}F_2N_3O_3S$: 407,11; encontrado: 408,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,7 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,94

(t, *J* = 76 Hz, 1H), 6,14 (s, 1 H), 5,27 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

Ejemplo 60 (Compuesto 605)



Paso 1: *N*-((5-(difluorometoxi)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

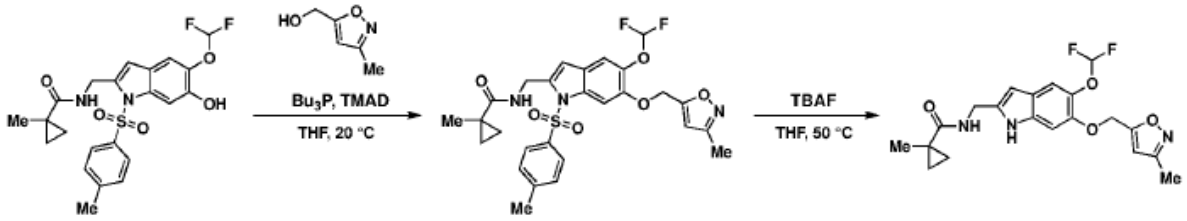
[0960] A una mezcla de metanosulfonato de isoxazol-3-ilmetilo (91,5 mg, 517 μmol, 1,20 eq) y *N*-((5-(difluorometoxi)-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 431 μmol, 1,00 eq) en DMF (2 mL) se añadió KI (7,15 mg, 43,1 μmol, 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (281 mg, 861 μmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 ºC y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa para dar *N*-((5-(difluorometoxi)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{25}F_2N_3O_6S$: 545,14; encontrado: 546,3 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-(difluorometoxi)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0961] A una solución de *N*-((5-(difluorometoxi)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 275 μmol, 1,00 eq) en THF (0,2 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 1,37 mL, 5,00 eq) en porciones a 0 ºC. Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa sat. de NH_4Cl (3 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-(difluorometoxi)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 605**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{19}F_2N_3O_4$: 391,13; encontrado 392,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,00 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 – 6,74 (t, *J* = 75,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 1,2

Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

Ejemplo 61 (Compuesto 606)



Paso 1: *N*-((5-(difluorometoxi)-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

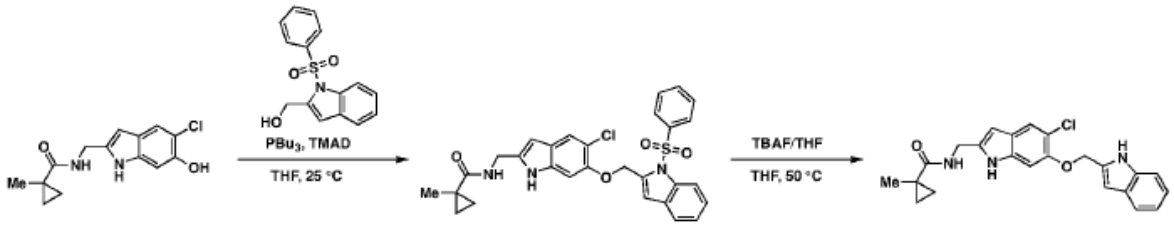
[0962] A una solución de (3-metilisoxazol-5-il) metanol (73,0 mg, 646 μmol, 2,00 eq) y *N*-((5-(difluorometoxi)-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 323 μmol, 1,00 eq) en THF (2 mL) se añadió *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametildiazeno-1,2-dicarboxamida (TMAD, 83,4 mg, 484 μmol, 1,50 eq) y tributilfosfina (Bu_3P, 484 μmol, 120 μL, 1,50 eq) en porciones. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó tres veces con N_2 y se agitó a 20 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((5-(difluorometoxi)-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{27}F_2N_3O_6S$: 559,16; encontrado: 560,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-(difluorometoxi)-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0963] A una solución de *N*-((5-(difluorometoxi)-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (130 mg, 232 μmol, 1,00 eq) en THF (0,2 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 1,16 mL, 5,00 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa sat. de NH_4Cl (3 x 10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-(difluorometoxi)-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 606**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{21}F_2N_3O_4$: 405,15; encontrado:

406,3 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,01 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (t, *J* = 75,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

Ejemplo 62 (Compuesto 607)



Paso 1: *N*-((5-cloro-6-((1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

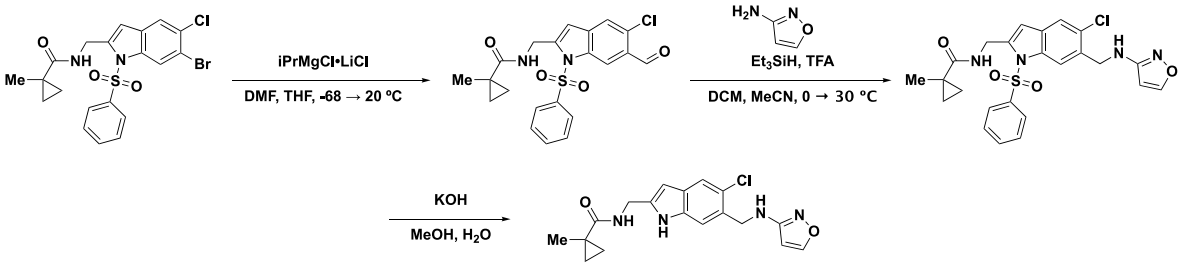
[0964] A una solución de *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 717 μmol, 1,00 eq) en THF (2 mL) se añadió (1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metanol (247 mg, 861 μmol, 1,20 eq) y TMAD (370 mg, 2,15 mmol, 3,00 eq) en una porción. La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego se añadió tributilfosfano (435 mg, 2,15 mmol, 3,00 eq) gota a gota. Después de 12 h, la reacción se inactivó mediante adición de H_2O (5 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-cloro-6-((1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{29}H_{26}ClN_3O_4S$: 547,1; encontrado 548,3 [M + H]$^+$.

Paso 2: *N*-((6-((1*H*-indol-2-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0965] A una solución de *N*-((5-cloro-6-((1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (110 mg, 200 μmol, 1,00 eq) en THF (0,5 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 1,00 mL, 5,00 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 h, la reacción se inactivó mediante adición de H_2O (5 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-((1H-indol-2-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 607**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{22}ClN_3O_2$: 407,1; encontrado 408,1 [M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 10,75 (s, 1H),

8,00 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,11 (s, 1 H), 5,23 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,52 (m, 2H).

Ejemplo 63 (Compuesto 608)



Paso 1: *N*-((5-cloro-6-formil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0966] Una solución de *N*-((6-bromo-5-cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (25,0 g, 51,8 mmol, 1,00 eq) en THF (250 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces y luego se enfrió a –68 ºC. Se añadió gota a gota *i*-PrMgCl-LiCl (1,30 M en THF, 159 mL, 4,00 eq) a –68 ºC bajo N_2 y luego se dejó calentar la reacción a 20 °C. Después de 0,5 h, la mezcla resultante se enfrió a 0 ºC y se añadió DMF (39,9 mL, 518 mmol, 10,0 eq) gota a gota. La reacción se dejó calentar a 20 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla se ajustó hasta un pH 7 mediante la adición de solución ac. de HCl (1M), luego se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con MTBE (50 mL) durante 30 minutos y luego se filtró, y la torta de filtrado se lavó con MTBE (50 mL) y se secó a presión reducida para dar *N*-((5-cloro-6-formil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{19}ClN_2O_4S$: 430,08; encontrado 431,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

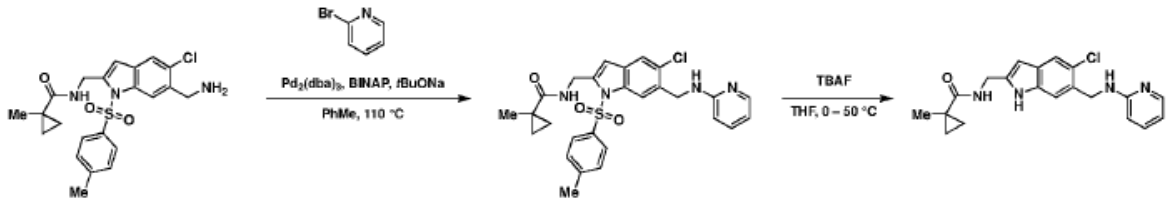
[0967] Se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. A una mezcla de *N*-((5-cloro-6-formil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (36,0 g, 83,5 mmol, 1,00 eq) e isoxazol-3-amina (24,5 g, 292 mmol, 21,6 mL, 3,50 eq) en DCM (50 mL) y MeCN (150 mL) a 0 ºC se añadió gota a gota Et_3SiH (46,7 mL, 292 mmol, 3,50 eq) y TFA (12,4 mL, 167 mmol, 2,00 eq). La reacción se calentó hasta 30 ºC y se agitó durante 16 horas. Se combinaron las dos

reacciones para su procesamiento. La reacción se enfrió a 20 ºC y se ajustó a pH 7 con solución acuosa sat. de $NaHCO_3$ y luego se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo resultante se trituró con MTBE (100 mL) durante 30 minutos a 50 °C y se filtró a 50 ºC. La torta de filtración se lavó con MTBE (100 mL) a 50 °C y se secó a presión reducida para dar *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{23}ClN_4O_4S$: 498,11; encontrado 499,3 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0968] A una solución de *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (45,0 g, 90,1 mmol, 1,00 eq) en MeOH (450 mL) y H_2O (150 mL) se añadió KOH (15,1 g, 270 mmol, 3,00 eq). La mezcla resultante se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se diluyó con H_2O (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se trituró con H_2O (100 mL) durante 30 minutos a 80 ºC y luego se filtró a 80 ºC. La torta de filtración se lavó con H_2O (100 mL) y se secó a presión reducida para dar *N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 608**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}ClN_4O_2$: 358,12; encontrado 359,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,63 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,52 (m, 2H).

Ejemplo 64 (Compuesto 609)



Paso 1: *N*-((5-cloro-6-((piridin-2-ilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0969] A una solución de *N*-((6-(aminometil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-

metilciclopropano-1-carboxamida (1,00 g, 2,24 mmol, 1,00 eq) en PhMe (5 mL) se añadieron *terc*-butóxido de sodio (302 mg, 3,14 mmol, 1,40 eq) y 2-bromopiridina (709 mg, 4,48 mmol, 2,00 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (205 mg, 224 µmol, 0,10 eq) y BINAP (279 mg, 448 µmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 ºC y se inactivó con agua (15 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación con cromatografía en columna dio *N*-((5-cloro-6-((piridin-2-ilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{27}ClN_4O_3S$: 522,15; encontrado: 523,2 $[M + H]^+$.

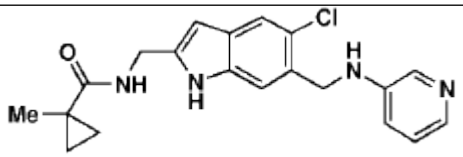
Paso 2: *N*-((5-cloro-6-((piridin-2-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0970] A una solución de *N*-((5-cloro-6-((piridin-2-ilamino)metil)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (2,80 g, 5,13 mmol, 1,00 eq) en THF (5 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 1,34 mL, 1,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 50 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (15 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-((piridin-2-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 609**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{21}ClN_4O$: 368,14; encontrado: 369,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,01 (t, *J* = 17,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,00 – 7,03 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,27 (s, 3H), 0,99 – 0,96 (m, 2H), 0,53 – 0,50 (m, 2H).

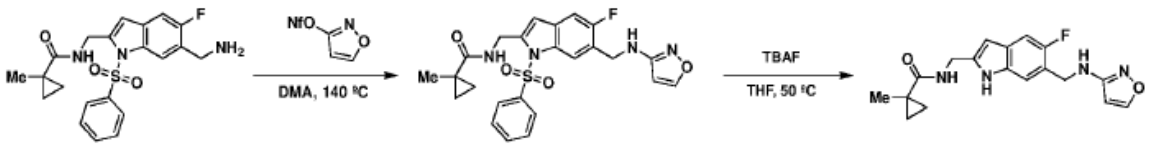
[0971] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-37** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 609** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-37

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

610		*N*-((5-cloro-6-((piridin-3-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	368,14	369,1

Ejemplo 65 (Compuesto 611)



Paso 1: *N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

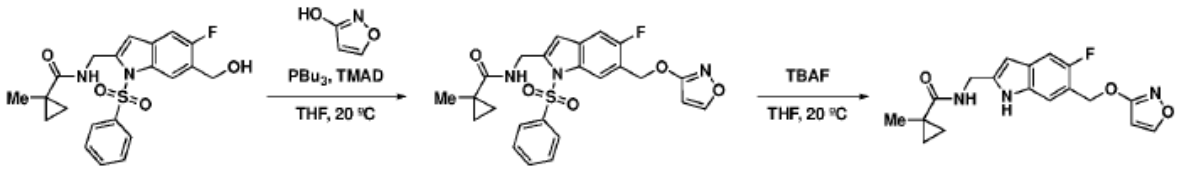
[0972] A una solución de *N*-((6-(aminometil)-5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (452 mg, 1,09 mmol, 1,00 eq) en DMA (10 mL) se añadió 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de isoxazol-3-ilo (1,91 g, 5,45 mmol, 5,00 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 140 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) a 20 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 30 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar *N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{23}FN_4O_4S$: 482,14; encontrado: 483,3 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0973] A una solución de *N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (50,0 mg, 103 µmol, 1,00 eq) en THF (0,1 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 310 µL, 3,00 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 50 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) a 20 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar *N*-((5-fluoro-

6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 611**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}FN_4O_2$: 342,15; encontrado: 343,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,97 (m, 2H), 0,53 – 0,51 (m, 2H).

Ejemplo 66 (Compuesto 612)



Paso 1: *N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-iloxi)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0974] Una mezcla de *N*-((5-fluoro-6-(hidroximetil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 240 µmol, 1,00 eq) e isoxazol-3-ol (40,0 mg, 480 µmol, 2,00 eq) en THF (3 mL) se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 tres veces. Se añadieron tributilfosfina (1,20 mmol, 296 uL, 5,00 eq) y *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametilazodicarboxamida (206 mg, 1,20 mmol, 5,00 eq) y la mezcla resultante se agitó bajo N_2 a 20 °C. Después de 3 h, se añadió H_2O (10 mL) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar *N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-iloxi)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{22}FN_3O_5S$: 483,13; encontrado 506,2 $[M + Na]^+$.

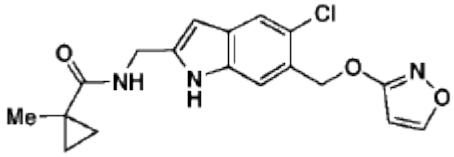
Paso 2: *N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-iloxi)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0975] A una solución de *N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-ilamino)metil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (50,0 mg, 103 µmol, 1,00 eq) en THF (0,5 mL) a 20 °C se añadió TBAF (1 M en THF, 517 µL, 5,00 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa sat. de NH_4Cl (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((5-fluoro-6-((isoxazol-3-

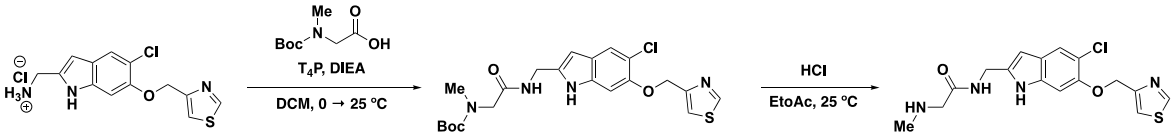
iloxi)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 612**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}FN_3O_3$: 343,13; encontrado 366,1 $[M + Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,01 – 0,98 (m, 2H), 0,55 – 0,52 (m, 2H).

[0976] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-38** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 612** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-38

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
613		*N*-((5-cloro-6-((isoxazol-3-iloxi)metil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	359,10	382,1 $[M + Na]^+$

Ejemplo 67 (Compuesto 614)



Paso 1: (2-(((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de terc-*butilo*

[0977] A una mezcla de clorhidrato de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (300 mg, 908 μmol, 1,00 eq) y *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-metilglicina (24,0 mg, 1,27 mmol, 1,40 eq) en DCM (6 mL) se le añadió DIEA (234 mg, 1,82 mmol, 2,00 eq) y 2,4,6-tributil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano-2,4,6-trióxido (T_4P, 785 mg, 1,09 mmol, 1,20 eq) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 mL), y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (2-(((5-cloro-6-(tiazol-4-

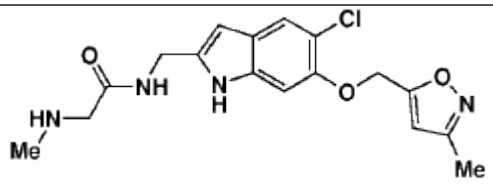
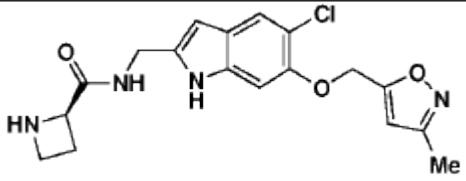
ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil) amino)-2-oxoetil) (metil) carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$: 464,13; encontrado: 465,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(metilamino)acetamida

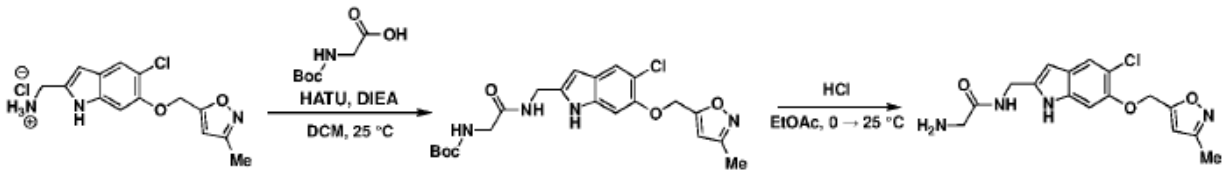
[0978] A una solución de (2-(((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil) (metil) carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 387 μmol, 1,00 eq) en EtOAc (3 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 6 mL, 62,0 eq) gota a gota a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il) metil)-2-(metilamino) acetamida (**Compuesto 614**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{17}ClN_4O_2S$: 364,08; encontrado: 365,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

[0979] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-39** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 614** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-39

N.º de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrado $[M + H]^+$
615		*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2-(metilamino)acetamida	362,11	363,2
616		(*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-2-carboxamida	374,11	375,2

Ejemplo 68 (Compuesto 617)



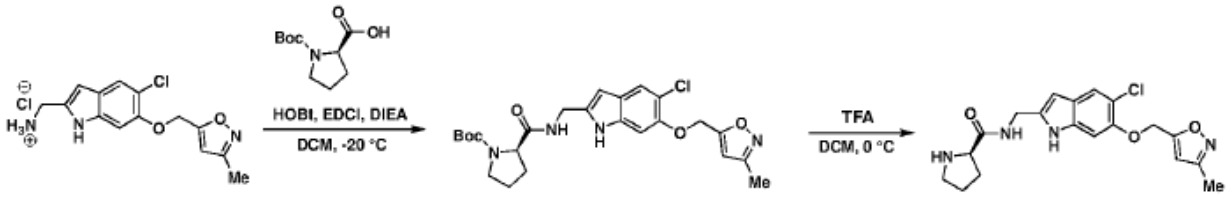
Paso 1:(2-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

[0980] A una solución de clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (200 mg, 609 μmol, 1,00 eq) en DCM (1 mL) se añadió ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético (138 mg, 792 μmol, 1,30 eq), HATU (301 mg, 792 μmol, 1,30 eq) y DIEA (393 mg, 3,05 mmol, 5,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (3 mL) y luego se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (2-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{25}ClN_4O_5$: 448,15; encontrado: 449,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: 2-amino-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida

[0981] A una solución de (2-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 334 μmol, 1,00 eq) en EtOAc (2 mL) se enfrió a 0 °C se añadió HCl (4,00 M en EtOAc, 6,00 mL, 71,8 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 0,5 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH = 7 mediante la adición de $NaHCO_3$acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio 2-amino-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida (**Compuesto 617**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{17}ClN_4O_3$: 348,10; encontrado: 349,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7,46 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 69 (Compuesto 618)



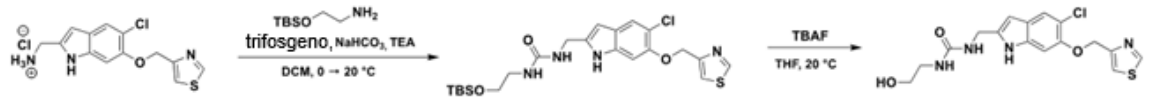
Paso 1: (*R*)-2-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0982] A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)-D-prolina (144 mg, 670 μmol, 1,10 eq) en DCM (2 mL) enfriada a –20 °C se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 128 mg, 670 μmol, 1,10 eq) y 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 90,5 mg, 670 μmol, 1,10 eq). La mezcla se agitó durante 0,5 h. Luego, se añadió una solución de clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (200 mg, 609 μmol, 1,00 eq) y DIEA (157 mg, 1,22 mmol, 2,00 eq) en DCM (1,00 mL). La mezcla de reacción combinada se agitó a –20 °C durante 1 h y luego se vertió en agua (5 mL) y se agitó durante 2 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Purificación por TLC preparativa dio (*R*)-2-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{29}ClN_4O_5$: 488,18; encontrado: 489,4 $[M + H]^+$.

Paso 2: (*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida

[0983] A una solución de (*R*)-2-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 429 μmol, 1,00 eq) en DCM (4 mL) se añadió TFA (614 mg, 5,38 mmol, 12,5 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio (*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida (**Compuesto 618**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{21}ClN_4O_3$: 388,13; encontrado: 389,2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,27 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,49 – 4,46 (m, 1H), 4,39 – 4,38 (m, 1H), 3,82 – 3,78 (m, 1H), 3,03 – 3,00 (m, 1H), 2,88 – 2,85 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,94 – 1,94 (m, 1H), 1,72 – 1,71 (m, 1H), 1,69 – 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 70 (Compuesto 619)



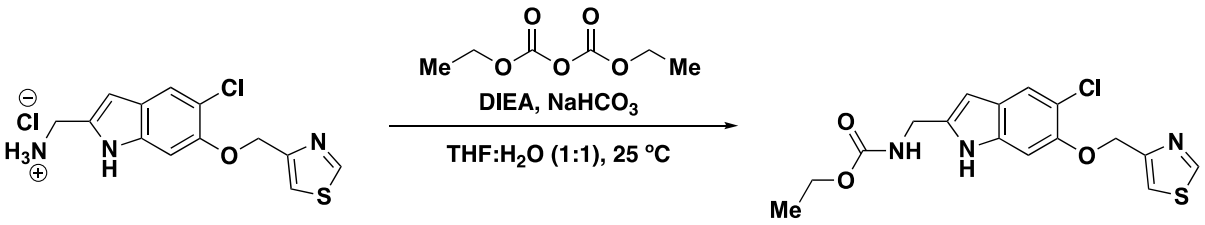
Paso 1: 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea

[0984] A una solución de clorhidrato de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (300 mg, 908 μmol, 1,00 eq) en DCM (6 mL) se añadió $NaHCO_3$ (153 mg, 1,82 mmol, 2,00 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Luego la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces y se enfrió a 0 °C. Se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (0,134 g, 454 μmol, 0,500 eq) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 min. A continuación, se añadieron gota a gota TEA (276 mg, 2,73 mmol, 3,00 eq) y 2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxietanamina (175 mg, 999 μmol, 1,10 eq) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 mL) a 20 °C y se extrajo con DCM (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{31}ClN_4O_3SSi$: 494,16; encontrado 495,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: 1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(2-hidroxietil)urea

[0985] A una solución de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea (120 mg, 242 μmol, 1,00 eq) en THF (2 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 1,2 mL, 5,00 eq) en una sola porción a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL) a 20 °C y se extrajo con diclorometano:alcohol isopropílico (3:1, 3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-(2-hidroxietil)urea (**Compuesto 619**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{17}ClN_4O_3S$: 380,07; encontrado 381,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,37 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,02 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,66 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H).

Ejemplo 71 (Compuesto 620)

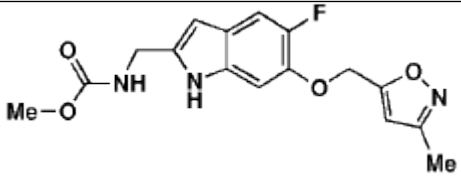


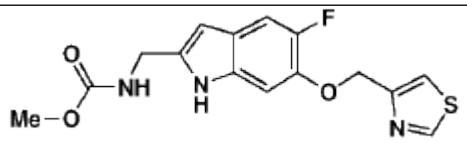
Paso 1: etil ((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato

[0986] A una mezcla de clorhidrato de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (150 mg, 454 μmol, 1,00 eq, sal HCl) y dicarbonato de dietilo (67,0 mg, 499 μmol, 1,10 eq) en H_2O (1 mL) y THF (1 mL) se añadió DIEA (11,0 mg, 908 μmol, 2,00 eq) y $NaHCO_3$ (76,3 mg, 908 μmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio ((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de etilo (**Compuesto 620**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$: 365,06; encontrado: 366,1$[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,75 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

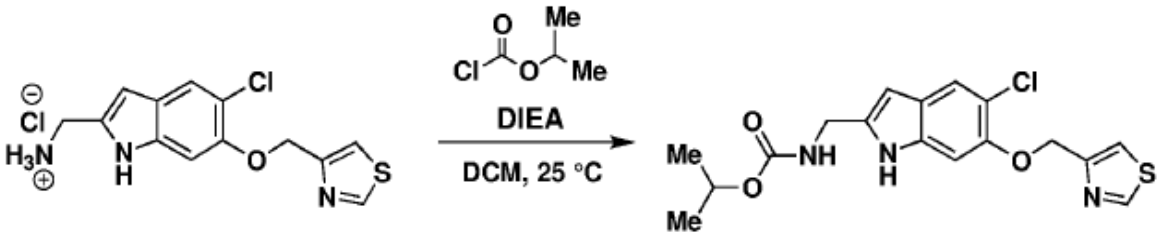
[0987] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-40** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 620** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-40

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
621		((5-fluoro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de metilo	333,11	334,1

622		((5-fluoro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de metilo	335,07	336,1

Ejemplo 72 (Compuesto 623)

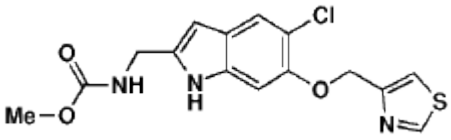


Paso 1: ((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de isopropilo

[0988] A una solución de clorhidrato de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (150 mg, 454 μmol, 1,00 eq) en DCM (3 mL) se añadió DIEA (176 mg, 1,36 mmol, 3,00 eq) y cloroformiato de isopropilo (61,2 mg, 499 μmol, 1,10 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (8 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio ((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de isopropilo (**Compuesto 623**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{18}ClN_3O_3S$: 379,08; encontrado: 380,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,8 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,49 (s, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 6,13 (s, 1H), 5,27 (s, 2 H), 4,83-4,74 (m, 1 H), 4,25 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 1,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H).

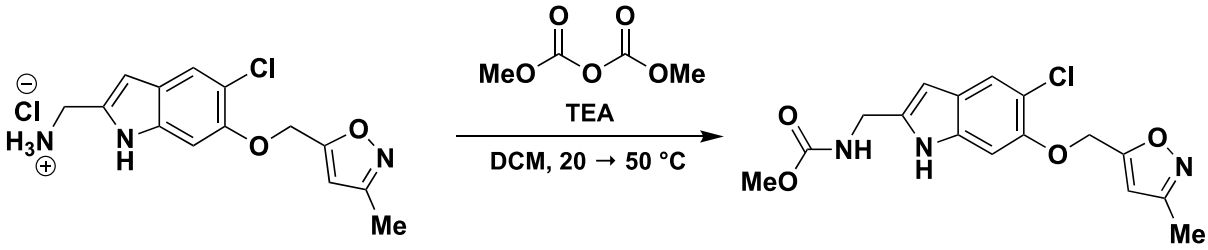
[0989] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-41** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 623** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-41

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
624		((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-	351,04	351,8

		il)metil)carbamato de metilo		

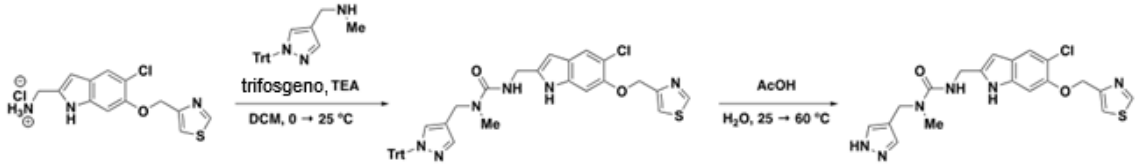
Ejemplo 73 (Compuesto 625)



Paso 1: ((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de metilo

[0990] A una mezcla de clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (90,0 mg, 274 µmol, 1,00 eq) y dicarbonato de dimetilo (40,4 mg, 301 µmol, 1,10 *eq*) en DCM (2 mL) se añadió TEA (138 mg, 1,37 mmol, 5,00 eq) en una sola porción a 20 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (3 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativo para dar ((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de metilo (**Compuesto 625**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{16}ClN_3O_4$: 349,08; encontrado 350,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,9 (s, 1 H), 7,63 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).

Ejemplo 74 (Compuesto 626)



Paso 1: 3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-1-((1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)metil)urea

[0991] A una solución de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (170 mg, 515 µmol, 1,00 eq, sal HCl) y *N*-metil-1-(1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)metanamina (218 mg, 618 µmol, 1,20 eq) en DCM (1 mL) se añadió TEA (208 mg, 2,06 mmol, 4,00 eq) y trifosgeno (76,4 mg, 257 µmol,

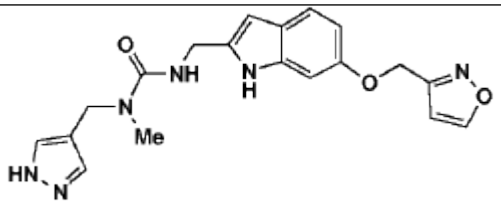
0,500 eq) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 mL) a 25 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-1-((1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)metil)urea.

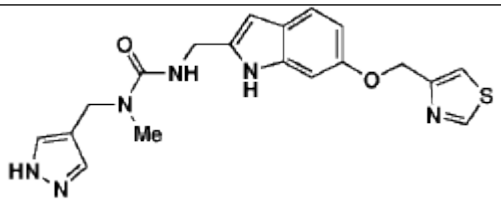
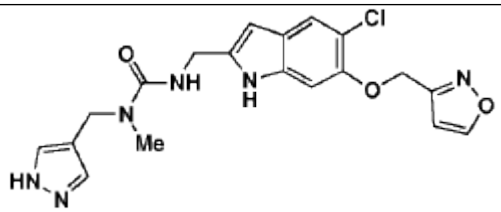
Paso 2: 1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilurea

[0992] A una solución de 3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metil-1-((1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)metil)urea (60,0 mg, 89,1 µmol, 1,00 eq) en H_2O (0,1 mL) se añadió ácido acético (126 mg, 2,10 mmol, 23,5 eq) a 25 °C bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 ºC y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio 1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilurea (**Compuesto 626**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{19}ClN_6O_2S$: 430,10; encontrado 431,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,58 – 7,48 (m, 1 H), 7,43 – 7,42 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 6,86 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,32 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 2,76 (s, 3 H).

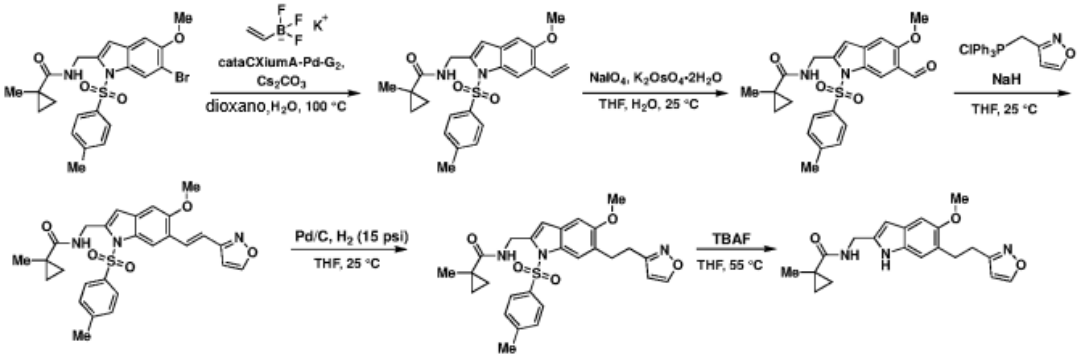
[0993] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-42** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 626** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-42

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
627		1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-	380,16	381,2

		il)metil)-1-metilurea		
628		1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-1-metil-3-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea	396,14	397,3
629		1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-((5-cloro-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilurea	414,12	415,2

Ejemplo 75 (Compuesto 630)



Paso 1: *N*-((5-metoxi-1-tosil-6-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0994] A una mezcla de *N*-((6-bromo-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (3,00 g, 6,11 mmol, 1,00 eq) y viniltrifluoroborato de potasio (981 mg, 7,33 mmol, 1,20 eq) en dioxano (30 mL) y H_2O (6 mL) se añadió Cs_2CO_3 (3,98 g, 12,2 mmol, 2,00 eq) en una porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego

se añadió cloro[(di(1-adamantil)-*N*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio (cataCXiumA-Pd-G2, 408 mg, 611 µmol, 0,10 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (3 x 30 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-metoxi-1-tosil-6-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{26}N_2O_4S$: 438,16; encontrado: 439,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((6-formil-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0995] A una solución de *N*-((5-metoxi-1-tosil-6-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (2,30 g, 5,24 mmol, 1,00 eq) en THF (23 mL) y H_2O (2,3 mL) se añadió $NaIO_4$ (4,49 g, 21,0 mmol, 4,00 eq) y osmato de potasio dihidrato (96,6 mg, 262 µmol, 0,05 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 25 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((6-formil-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{24}N_2O_5S$: 440,14; encontrado: 441,2 [M + H]+.

Paso 3: (*E*)-*N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0996] A una solución de 3-((clorotrifenil-λ^5-fosfaneil)metil)isoxazol (431 mg, 1,14 mmol, 1,00 eq) en THF (5 mL) enfriada a 0 °C se añadió NaH (59,0 mg, 1,48 mmol, 60,0 % p/p, 1,30 eq) en porciones bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, luego se añadió *N*-((6-formil-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (500 mg, 1,14 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (*E*)-*N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{27}N_3O_5S$: 505,17;

encontrado: 506,3 $[M + H]^+$.

Paso 4: *N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0997] A una solución de (*E*)-*N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)vinil)-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (380 mg, 752 µmol, 1,00 eq) en THF (3,0 mL) se añadió Pd/C (412 mg, 1,13 mmol, 10,0 % de pureza, 1,50 eq) bajo N_2. La mezcla de reacción se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C en una atmósfera de H_2 (15 psi) durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite. La concentración del filtrado proporcionó *N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{29}N_3O_5S$: 507,18; encontrado: 508,3 $[M + H]^+$.

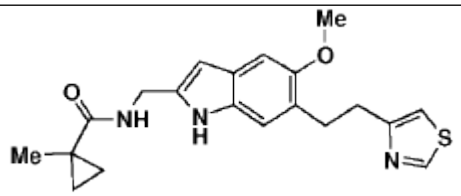
Paso 5: *N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[0998] A una solución de *N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (180 mg, 355 µmol, 1,00 eq) en THF (1,0 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 1,06 mL, 3,00 eq) bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((6-(2-(isoxazol-3-il)etil)-5-metoxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 630**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{23}N_3O_3$: 353,17; encontrado 354,3 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,4 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 7,96 (t, *J* =5,6 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,45 (d, *J* =1,60 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 4,34 (d, *J* =5,60 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,94 – 2,90 (m, 4 H), 1,28 (s, 3 H), 1,00-0,97 (m, 2 H), 0,53 – 0,51 (m, 2 H).

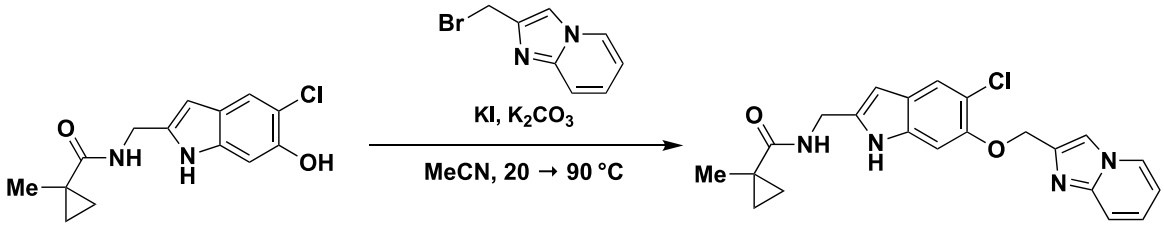
[0999] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-43** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 630** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-43

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**

631		*N*-((5-metoxi-6-(2-(tiazol-4-il)etil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	369,15	370,3

Ejemplo 76 (Compuesto 632)

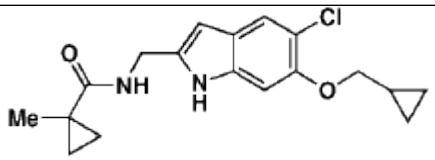
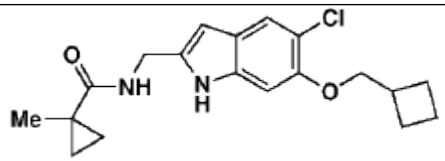
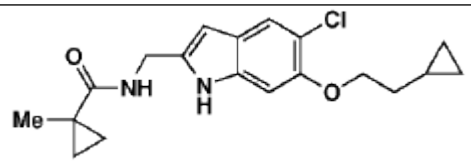


Paso 1: *N*-((5-cloro-6-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

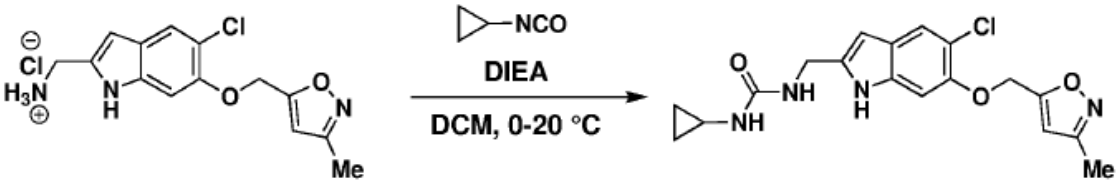
[1000] A una mezcla de 2-(bromometil)imidazo[1,2-a]piridina (60,0 mg, 284 µmol, 1,00 eq) y *N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (63,3 mg, 227 µmol, 0,80 eq) en MeCN (3 mL) se añadió KI (47,1 mg, 284 µmol, 1,00 eq) y K_2CO_3 (78,5 mg, 568 µmol, 2,00 eq) en una porción a 20 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 90 ºC durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 mL) a 20 °C, y luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativo para dar *N*-((5-cloro-6-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 632**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{21}ClN_4O_2$: 408,14; encontrado: 409,2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,00 – 7,98 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

[1001] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-44** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 632** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-44

N.º de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrado $[M + H]^+$
633		*N*-((5-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	332,13	333,2
634		*N*-((5-cloro-6-(ciclobutilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	346,14	347,2
635		*N*-((5-cloro-6-(2-ciclopropiletoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	346,14	347,2

Ejemplo 77 (Compuesto 636)



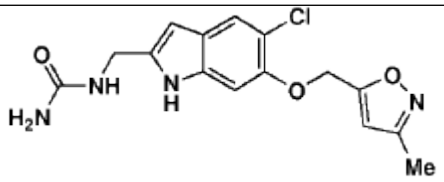
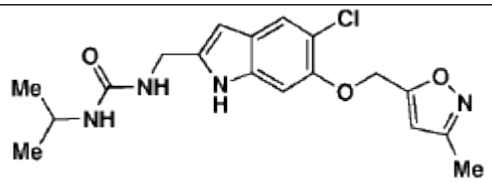
Paso 1: 1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il) metil)-3-ciclopropilurea

[1002] A una solución de clorhidrato de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (100 mg, 305 µmol, 1,00 eq) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió DIEA (118 mg, 914 µmol, 3,00 eq) e isocianatociclopropano (31,0 mg, 364 µmol, 1,20 eq) gota a gota. Se dejó que la reacción se calentara a 25 °C. Después de 2 h, la reacción se inactivó mediante adición de H_2O (15 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio 1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il) metil)-3-ciclopropilurea (**Compuesto 636**). LC-MS (ESI) m/z calc. para

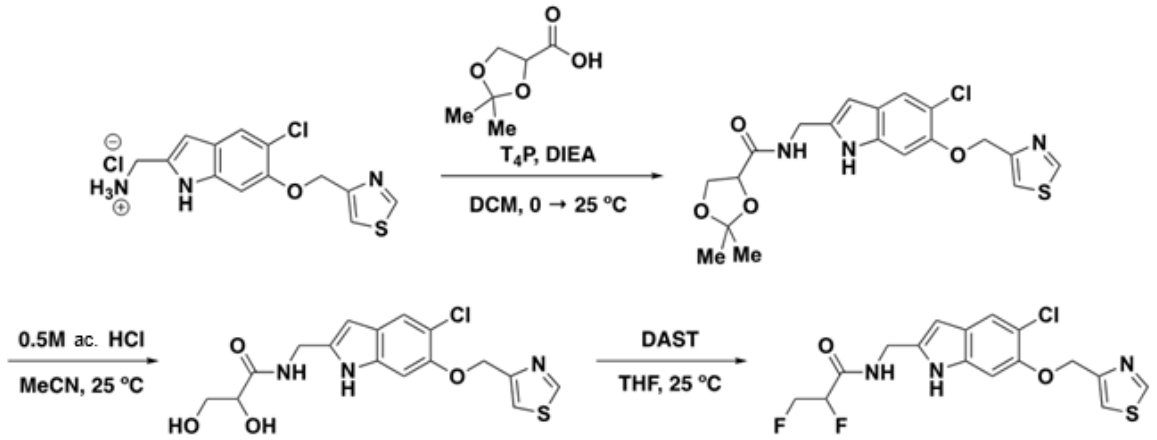
$C_{18}H_{19}ClN_4O_3$: 374,11; encontrado 375,0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,89 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,35-6,27 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 0,59 – 0,55 (m, 2H), 0,37 – 0,33 (m, 2H).

[1003] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-45** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 636** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-45

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
637		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)urea	334,08	335,1
638		1-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-3-isopropilurea	376,13	377,2

Ejemplo 78 (Compuesto 639)



Paso 1: *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamida

[1004] Una solución de clorhidrato de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (500 mg, 1,51 mmol, 1,00 eq, sal HCl) en DCM (5 mL) se enfrió a 0 °C, y luego se añadieron ácido 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (265 mg, 1,82 mmol, 1,20 eq), DIEA (978 mg, 7,57 mmol, 1,32 mL, 5,00 eq) y 2,4,6-tributil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (T_4P, 1,31 g, 1,82 mmol, 1,20 eq) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamida, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,3-dihidroxipropanamida

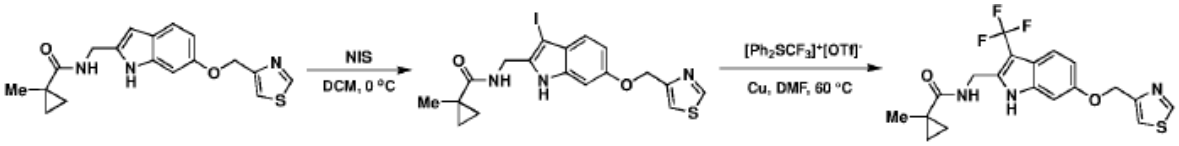
[1005] A una solución de *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxamida (500 mg, 1,19 mmol, 1,00 eq) en MeCN (5 mL) se añadió HCl acuoso (0,5 M en H2O, 1,19 mL, 0,50 eq) gota a gota a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,3-dihidroxipropanamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{16}ClN_3O_4S$: 381,06; encontrado: 382,0 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,3-difluoropropanamida

[1006] A una solución de *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,3-

dihidroxipropanamida (300 mg, 785 μmol, 1,00 eq) en THF (5 mL) se añadió DAST (379 mg, 2,36 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 3 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,3-difluoropropanamida (**Compuesto 639**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{14}ClF_2N_3O_2S$: 385,05; encontrado: 386,0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,36 – 5,27 (m, 3H), 4,89 – 4,70 (m, 2H), 4,45 – 4,41 (m, 2H).

Ejemplo 79 (Compuesto 640)



Paso 1: *N*-((3-iodo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

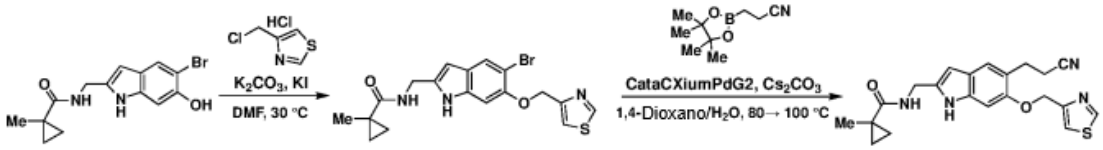
[1007] Una solución de 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 585 μmol, 1,00 eq) en DCM (2 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió 1-yodopirrolidina-2,5-diona (NIS, 132 mg, 585 μmol, 1,00 eq) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helado (20 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((3-yodo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}IN_3O_2S$: 467,02; encontrado 468,0 $[M + H]^+$.

Paso 2: 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[1008] A una solución de *N*-((3-yodo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (260 mg, 556 μmol, 1,00 eq) en DMF (4 mL) se añadieron difenil(trifluorometil)sulfonio;trifluorometanosulfonato ($[Ph_2SCF_3]^+[OTf]^-$, 450 mg, 1,11 mmol, 2,00 eq) y Cu (106 mg, 1,67 mmol, 3,00 eq) en porciones bajo N_2. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 ºC y se agitó durante N_2 durante 9 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla

reacción se vertió en agua (20 mL) y se agitó durante 3 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-3-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il) metil)ciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 640**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{18}F_3N_3O_2S$: 409,11; encontrado 409,8 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,33 (s, 1 H) 9,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H) 8,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 6,88 (dd, J_1 = 6,4, 2,1 Hz, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 4,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H) 1,31 (s, 3 H) 1,02 – 0,99 (m, 2 H) 0,56 – 0,54 (m, 2 H).

Ejemplo 80 (Compuesto 641)



Paso 1: *N*-((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1009] A una mezcla de *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 433 µmol, 70,0% de pureza, 1,00 eq) y clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (73,6 mg, 433 µmol, 1,00 eq) en DMF (1,0 mL) se añadió KI (71,9 mg, 433 µmol, 1,00 eq) y K_2CO_3 (240 mg, 1,73 mmol, 4,0 eq) bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se enfrió mediante la adición de H_2O **(**50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. La concentración del filtrado a presión reducida proporcionó *N*-((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}BrN_3O_2S$: 419,03; encontrado: 420,1 $[M + H]^+$.

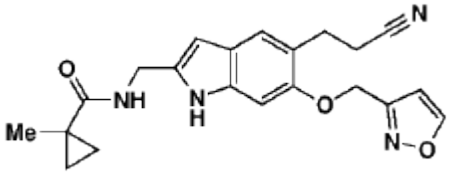
Paso 2: *N*-((5-(2-cianoetil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1010] Una mezcla de *N*-((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 238 µmol, 1,00 eq) y Cs_2CO_3 (155 mg, 476 µmol, 2,0 eq) en dioxano (5,0 mL) y H_2O (1,0 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. A esta mezcla se añadió cloro[(di(1-adamantil)-*N*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio (15,9 mg, 23,8

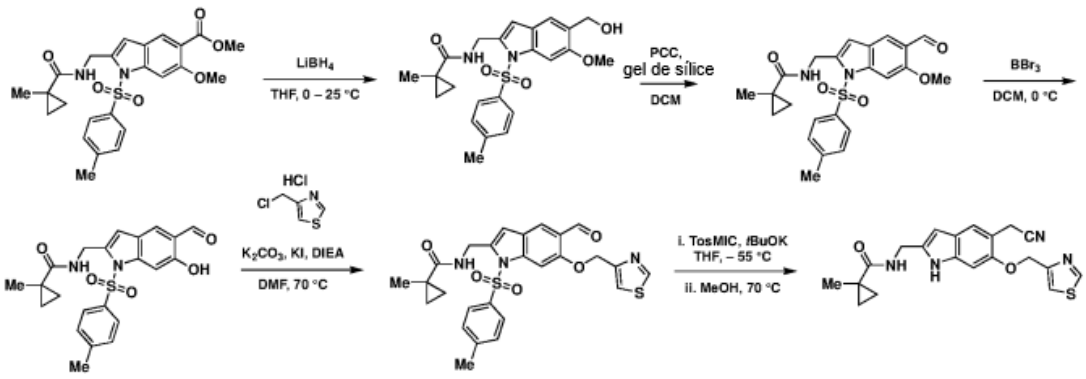
µmol, 0,10 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y luego se añadió gota a gota 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propanonitrilo (51,7 mg, 285 µmol, 1,20 eq). Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-(2-cianoetil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 641**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{22}N_4O_2S$: 394,14; encontrado: 395,3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,91 – 2,87 (m, 2H), 2,77 – 2,74 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,53 – 0,51 (m, 2 H).

[1011] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-46** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 641** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-46

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
642		*N*-((5-(2-cianoetil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	378,17	379,1

Ejemplo 81 (Compuesto 643)



Paso 1: *N*-((5-(hidroximetil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1012] Una solución de 2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (5,0 g, 10,6 mmol, 1,00 eq) en THF (50 mL) se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 tres veces y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota $LiBH_4$ (2 M en THF, 21,2 mL, 4,00 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas. Luego la mezcla de reacción se agregó a una solución sat. ac. de NH_4Cl (60 mL) gota a gota a 0 °C bajo N_2. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se trituró con EtOAc (30 mL) a 25 °C durante 10 min para dar *N*-((5-(hidroximetil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{26}N_2O_5S$: 442,16; encontrado: 443,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-formil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1013] A una solución de *N*-((5-(hidroximetil)-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (2,00 g, 4,52 mmol, 1,00 eq) en DCM (10 mL) se añadieron PCC (1,46 g, 6,78 mmol, 1,5 eq) y gel de sílice (1 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se trituró con EtOAc (10 mL) a 25 °C durante 10 min para dar *N*-((5-formil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{24}N_2O_5S$: 440,14; encontrado: 441,2 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-formil-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1014] A una solución de *N*-((5-formil-6-metoxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-

metilciclopropano-1-carboxamida (1,0 g, 2,27 mmol, 1,00 eq) en DCM (15 mL) se añadió BBr_3 (219 µL, 2,27 mmol, 1 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se vertió en agua (2 mL) a 0 °C. Se añadió $NaHCO_3$ sat. ac. hasta pH = 8. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se trituró con EtOAc (30 mL) a 25 °C durante 10 min para dar *N*-((5-formil-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{22}H_{22}N_2O_5S$: 426,12; encontrado: 427,4 $[M + H]^+$.

Paso 4: *N*-((5-formil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1015] A una mezcla de *N*-((5-formil-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (350 mg, 0,82 mmol, 1,00 eq) y clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (120 mg, 0,90 mmol, 1,10 eq), y DIEA (159 mg, 1,23 mmol, 1,50 eq) en DMF (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (227 mg, 1,64 mmol, 2,00 eq), y KI (69,0 mg, 0,41 mmol, 0,5 eq). Luego la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se trituró con MTBE (5 mL) a 25 °C durante 10 min para dar *N*-((5-formil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{25}N_3O_5S_2$: 523,12; encontrado: 524,4 $[M + H]^+$.

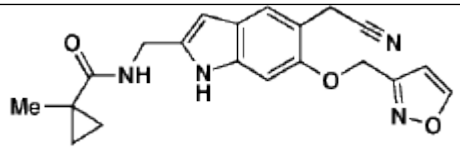
Paso 5: *N*-((5-(cianometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1016] Una solución de *t*BuOK (1 M en THF, 802,1 µL, 0,80 mmol, 2,00 eq) en THF (5 mL) se enfrió a –55 °C y se añadió gota a gota una solución de 1-(isocianometilsulfonil)-4-metil-benceno (210 mg, 0,44 mmol, 1,10 eq) en THF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a –55 °C. Luego se añadió gota a gota una solución de *N*-((5-formil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (210 mg, 0,40 mmol, 1,00 eq) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a –55 °C durante 2 h. Luego se añadió MeOH (16,2 µL, 0,40 mmol, 1,00 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 30 min. La mezcla de

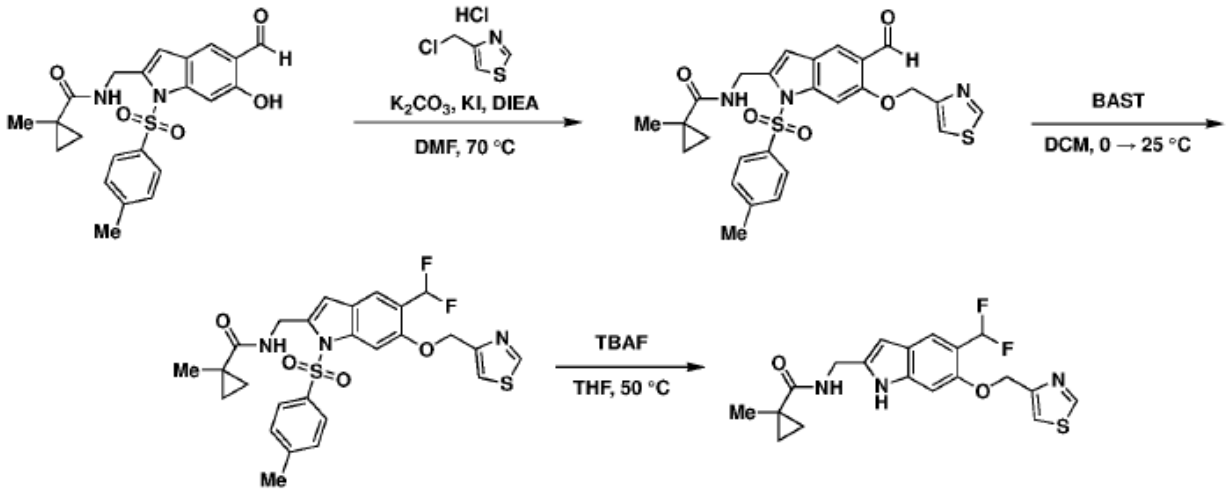
reacción se enfrió a 25 °C y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-(cianometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 643**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{20}N_4O_2S$: 380,13; encontrado: 381,1[M + H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10,67 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

[1017] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-47** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 643** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-47

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado [M + H]$^+$**
644		*N*-((5-(cianometil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	364,15	365,2

Ejemplo 82 (Compuesto 645)



Paso 1: *N*-((5-formil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1018] A una solución de *N*-((5-formil-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 352 µmol, 1,00 eq) en DMF (1,5 mL) se añadió clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (65,8 mg, 387 µmol, 1,10 eq, HCl), K_2CO_3 (97,2 mg, 703 µmol, 2,00 eq), KI (29,2 mg, 176 µmol, 0,50 eq) y DIEA (68,2 mg, 528 µmol, 1,50 eq) secuencialmente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la reacción se inactivó con H_2O (10 mL) a 0 °C. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-formil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (200 mg). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{25}N_3O_5S_2$: 523,12; encontrado 524,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-(difluorometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1019] A una solución de *N*-((5-formil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (150 mg, 286 µmol, 1,00 eq) en DCM (5 mL) se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*,*N*-bis(2-metoxietil)-14-sulfanamina (BAST, 380 mg, 1,72 mmol, 6,00 eq) gota a gota a 0 °C. La reacción se calentó a 25 °C. Después de 16 h, la reacción se inactivó con H_2O (10 mL) a 0 °C. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-(difluorometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (30,0 mg). LC-MS

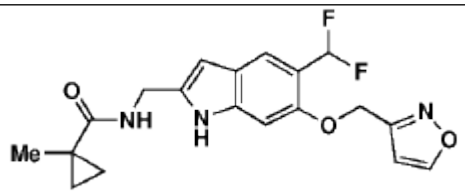
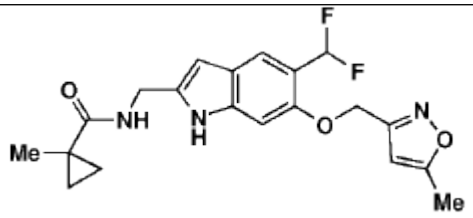
(ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{25}F_2N_3O_4S_2$: 545,15; encontrado 546,2 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-(difluorometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1020] A una solución de *N*-((5-(difluorometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (30,0 mg, 55,0 µmol, 1,00 eq) en THF (0,5 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 165 uL, 3,00 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con H_2O (5 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((5-(difluorometil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 645**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{19}F_2N_3O_2S$: 391,12; encontrado 372,2 $[M - F]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,03 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 – 6,99 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,01 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,52 (m, 2H).

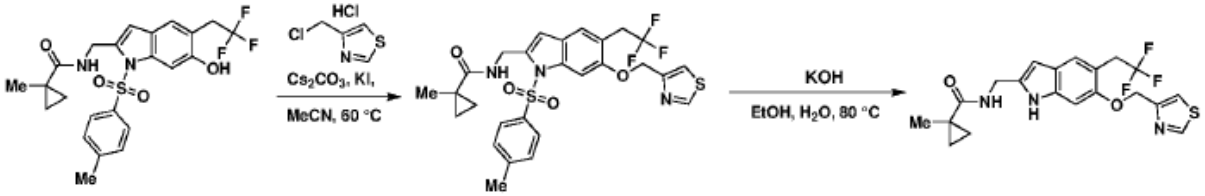
[1021] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-48** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 645** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-48

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
646		*N*-((5-(difluorometil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	375,14	356,2 $[M - F]^+$
647		*N*-((5-(difluorometil)-6-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-	389,16	370,3 $[M - F]^+$

		carboxamida		

Ejemplo 83 (Compuesto 648)



Paso 1: 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[1022] A una solución de *N*-((6-hidroxi-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (400 mg, 624 µmol, 75% de pureza, 1,00 eq) y 4-(clorometil)tiazol (127 mg, 749 µmol, 1,20 eq, sal HCl) en MeCN (6 mL) se añadió KI (104 mg, 624 µmol, 1,00 eq) yCs_2CO_3 (407 mg, 1,25 mmol, 2,00 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{26}F_3N_3O_4S_2$: 577,13; encontrado 578,3 $[M + H]^+$.

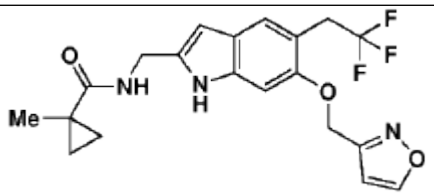
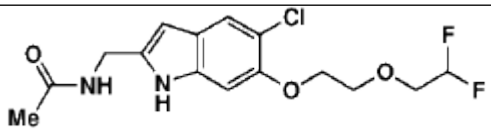
Paso 2: 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[1023] A una solución de 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (200 mg, 346 µmol, 1,00 eq) en EtOH (10 mL) y H_2O (5 mL) se añadió KOH (388 mg, 6,92 mmol, 20,0 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (45 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 1-metil-*N*-[[6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il]metil]ciclopropanocarboxamida (**Compuesto 648**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{20}F_3N_3O_2S$: 423,12; encontrado 424,2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (s,

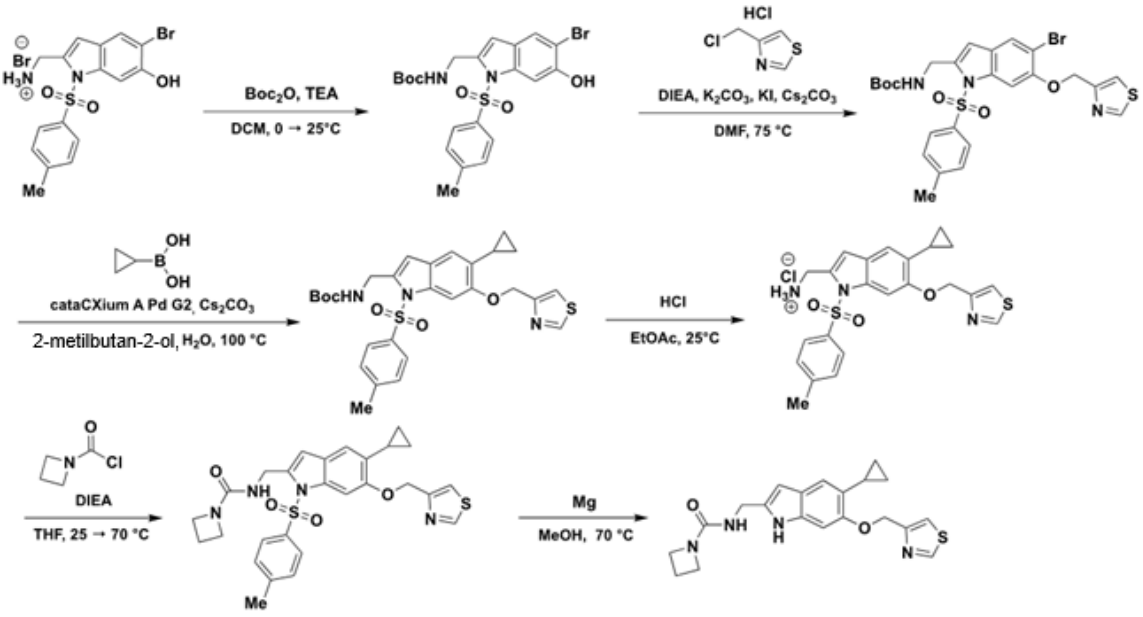
1H), 7,11 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,98 (m, 2H), 0,54 – 0,51 (m, 2H).

[1024] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-49** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 648** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-49

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado [M + H]$^+$**
649		*N*-((6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	407,15	408,1
650		*N*-((5-cloro-6-(2-(2,2-difluoroetoxi)etoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)acetamida	346,09	288,1 [M – CH_3CONH + H]+

Ejemplo 84 (Compuesto 651)



Paso 1: ((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc- *butilo*

[1025] A una solución de 2-(aminometil)-5-bromo-1-(*p*-tolilsulfonil)indol-6-ol (2,00 g, 4,20 mmol, 1,00 eq, HBr) en DCM (20 mL) se añadieron TEA (637 mg, 6,30 mmol, 1,50 eq) y Boc_2O (1,10 g, 5,04 mmol, 1,20 eq) en una sola porción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción combinada se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{23}BrN_2O_5S$: 494,05; encontrado: 517,0 $[M + Na]^+$.

Paso 2: ((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc-butilo*

[1026] Una mezcla de ((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil) carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1,21 mmol, 1,00 eq), 4-(clorometil)tiazol (205 mg, 1,21 mmol, 1,00 eq, sal de HCl), K_2CO_3 (334 mg, 2,42 mmol, 2,00 eq), KI (201 mg, 1,21 mmol, 1,00 eq),Cs_2CO_3 (394 mg, 1,21 mmol, 1,00 eq) y DIEA (234 mg, 1,82 mmol, 1,50 eq) en DMF (12mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 75 °C durante 2 h bajo atmósfera de N_2. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{26}BrN_3O_5S_2$: 591,05; encontrado: 536,0 $[M - tBu + H]^+$.

Paso 3: ((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1H-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[1027] A una solución de ((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (680 mg, 1,15 mmol, 1,00 eq) en 2-metilbutan-2-ol (10 mL) y H_2O (2 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (747 mg, 2,30 mmol, 2,00 eq) y ácido ciclopropilborónico (492 mg, 5,74 mmol, 5,00 eq) en una sola porción, después se añadió [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;bis(1-adamantil)-butil-fosfano (cataCXium A Pd G2, 76,7 mg, 114 μmol, 0,10 eq) en una sola porción bajo N_2. Luego la mezcla de reacción se calentó y se agitó hasta 100 °C durante 16 horas. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar ((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{28}H_{31}N_3O_5S_2$: 553,17; encontrado: 576,2 $[M + Na]^+$.

Paso 4: Cloruro de (5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanaminio

[1028] A una solución de ((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (680 mg, 1,23 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (1 mL) se añadió HCl en EtOAc (4 M, 10 mL, 32,6 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se suspendió con MTBE (20 mL) durante 30 minutos y luego se filtró, y la torta de filtrado se recogió para dar cloruro de (5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanaminio. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{23}N_3O_3S_2$: 453,12; encontrado: 437,1 $[M - NH_2 + H]^+$.

Paso 5: *N*-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

[1029] A una solución de cloruro de (5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metanaminio (200 mg, 1,00 eq) en THF (3 mL) se añadieron DIEA (263 mg, 2,04 mmol, 5,00 eq) y cloruro de azetidina-1-carbonilo (146 mg, 1,22 mmol, 3,00 eq) en una sola porción a 25 °C.

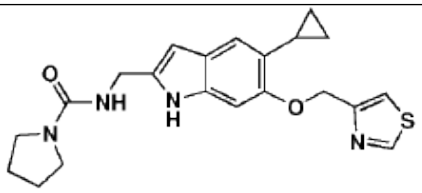
La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (15 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida, que se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{28}N_4O_4S_2$: 536,16; encontrado: 537,2 $[M + H]^+$.

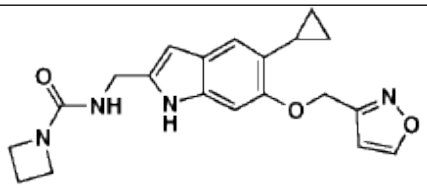
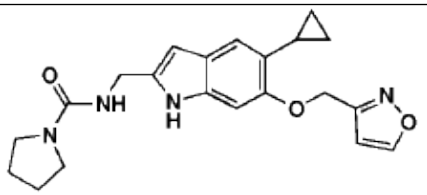
Paso 6: *N*-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida

[1030] A una solución de *N*-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (130 mg, 242 μmol, 1,00 eq) en MeOH (2 mL) se añadió Mg (156 mg, 6,42 mmol, 26,5 eq) en una sola porción. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se ajustó a pH = 7 con solución acuosa de HCl (1 M) y se extrajo con EtOAc (50 x 3 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida (**Compuesto 651**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{22}N_4O_2S$: 382,15; encontrado: 382,9 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,67 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 4H), 2,16 – 2,08 (m, 3H), 0,84 – 0,82 (m, 2H), 0,57 – 0,55 (m, 2H).

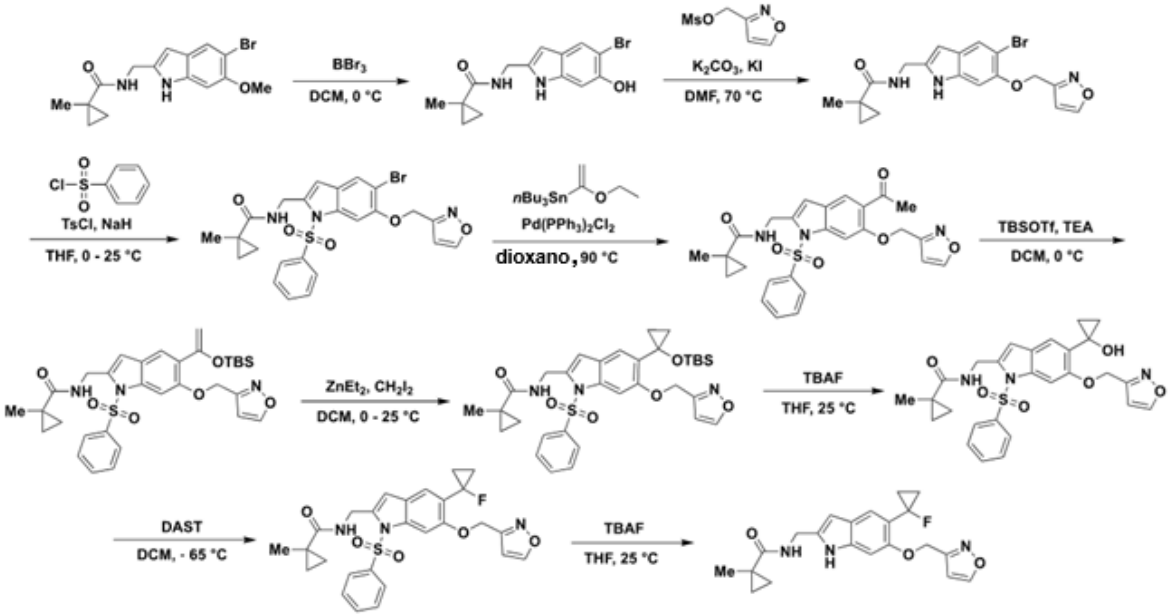
[1031] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-50** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 651** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-50

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
652		*N*-((5-ciclopropil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	396,16	396,9

653		*N*-((5-ciclopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-1-carboxamida	366,17	367,4
654		*N*-((5-ciclopropil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)pirrolidina-1-carboxamida	380,18	381,4

Ejemplo 85 (Compuesto 655)



Paso 1: *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1032] A una solución de *N*-((5-bromo-6-metoxi-*1H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (5,00 g, 14,8 mmol, 1,00 eq) en DCM (50,0 mL) a 0 °C se añadió BBr_3 (59,3 mmol, 5,71 mL, 4,00 eq) gota a gota. La reacción se dejó continuar a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se inactivó con H_2O (200 mL) a 0 °C. El pH se ajustó a 8 mediante $NaHCO_3$ acuoso saturado. La solución se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo (15 mL) a 25 °C durante 2 min. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío, se

lavaron con acetato de etilo (5 mL) y se secaron a presión reducida para dar *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{14}H_{15}BrN_2O_2$: 322,03; encontrado: 323,0 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-bromo-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1033] A una solución de *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (2,00 g, 6,19 mmol, 1,00 eq), en DMF (20 mL) se añadió metanosulfonato de isoxazol-3-ilmetilo (1,10 g, 6,19 mmol, 1,00 eq), K_2CO_3 (1,71 g, 12,4 mmol, 2,00 eq), y KI (513 mg, 3,09 mmol, 0,50 eq). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) a 25 °C. Después de 5 minutos, la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-bromo-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}BrN_3O_3$: 403,05; encontrado: 404,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-bromo-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1034] A una solución de *N*-((5-bromo-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,96 g, 4,85 mmol, 1,00 eq) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió NaH (388 mg, 9,70 mmol, 2,00 eq) en porciones. La reacción se dejó continuar a 0 °C. Después de 30 min, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (858 mg 4,85 mmol, 1,00 eq) en porciones. Se dejó que la reacción se calentara a 25 °C. Después de 1 h, la reacción se vertió en agua (20 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con MTBE (20 mL) a 25 °C. Después de 30 min los sólidos resultantes se recogieron por filtración al vacío para dar *N*-((5-bromo-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{22}BrN_3O_5S$: 543,05; encontrado: 566,1 $[M + Na]^+$.

Paso 4: *N*-((5-acetil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1035] A una solución de *N*-((5-bromo-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,00 g, 1,84 mmol, 1,00 eq) en dioxano (10 mL) se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (3,67 mmol, 1,24 mL, 2,00 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (129 mg, 184 μmol, 0,10 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces y luego se calentó a 90 °C. Después de 16 h, la reacción se extinguió mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-acetil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{25}N_3O_6S$: 507,15; encontrado: 508,2 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)vinil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1036] A una solución de *N*-((5-acetil-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (700 mg, 1,38 mmol, 1,00 eq) en DCM (7 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (TEA, 348 mg 3,45 mmol, 2,50 eq) y trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (730 mg 2,76 mmol, 635 μL, 2,00 eq) en porciones. La reacción se dejó continuar a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de H_2O (10 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)vinil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{32}H_{39}N_3O_6SSi$: 621,23; encontrado: 622,3 $[M + H]^+$.

Paso 6: *N*-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1037] A una solución de $ZnEt_2$ (1 M en tolueno, 10,3 mL, 8,00 eq) en tolueno se agregó una solución de CH_2I_2 (2,76 g, 10,3 mmol, 8,00 eq) en DCM (4 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadió gota a gota *N*-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)vinil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (800 mg, 1,29 mmol, 1,00 eq) en DCM (4 mL). Se dejó que la

reacción se calentara a 25 °C. Después de 16 h la reacción se vertió en agua (30 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{33}H_{41}N_3O_6SSi$: 635,25; encontrado: 658,4 $[M + Na]^+$.

Paso 7: *N*-((5-(1-hidroxiciclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1038] A una solución de *N*-((5-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (720 mg, 1,13 mmol, 1,00 eq) en THF (0,2 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 11,32 mL, 10,0 eq) gota a gota. Después de 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (5 mL). Luego de 5 min, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((5-(1-hidroxiciclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{27}N_3O_6S$: 521,16; encontrado: 544,2 $[M + Na]^+$.

Paso 8: *N*-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

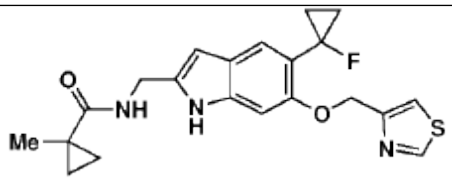
[1039] A una solución de *N*-((5-(1-hidroxiciclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (300 mg, 575 μmol, 1,00 eq) en DCM (3 mL) se añadió *N*,*N*-dietil-1,1,1-trifluoro-1^4-sulfanamina (DAST, 111 mg, 690 μmol, 1,20 eq) gota a gota a –65 °C. La reacción se dejó continuar a –65 °C. Después de 1 h, la reacción se vertió en agua (3 mL) y se agitó durante 2 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio *N*-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{26}FN_3O_5S$: 523,16; encontrado: 524,2 $[M + H]^+$.

Paso 9: *N*-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

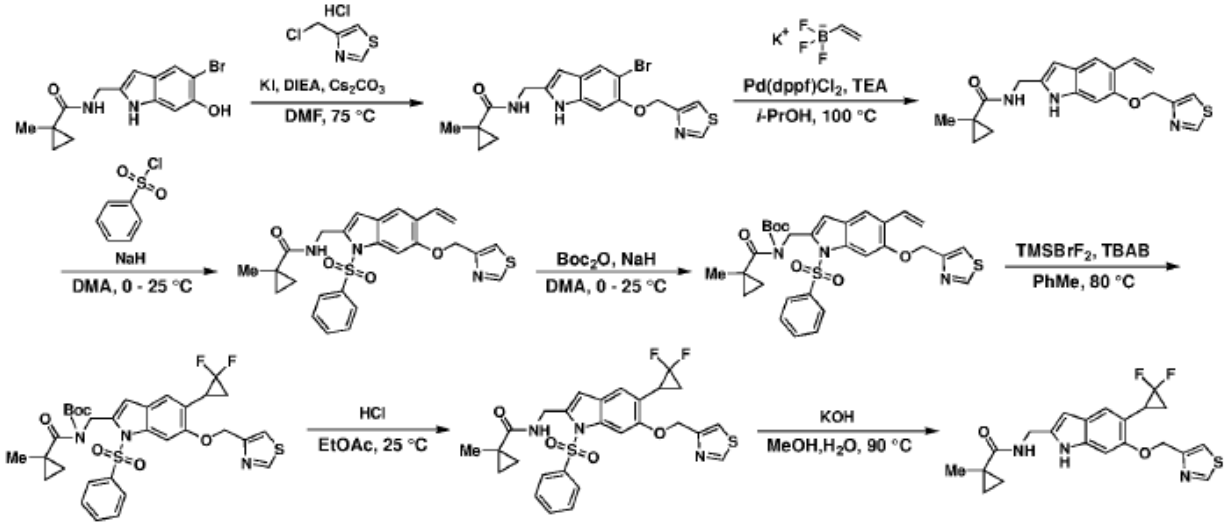
[1040] A una solución de *N*-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (119 mg, 227 μmol, 1,00 eq) en THF (0,2 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 1,14 mL, 5,00 eq) gota a gota. Después de 16 h, la reacción se vertió en agua (2 mL) a 0 °C. Después de 2 minutos, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (2 x 5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 655**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{22}FN_3O_3$: 383,16; encontrado: 382,0 $[M - H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,99 (t, J = 5,6Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,30-1,24 (m, 5H), 0,99 – 0,97 (m, 4H), 0,54 – 0,51(m, 2H).

[1041] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-51** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 655** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-51

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
656		*N*-((5-(1-fluorociclopropil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	399,14	397,7 $[M - H]^-$

Ejemplo 86 (Compuesto 657)



Paso 1: *N*-((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1042] A una solución de *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,70 g, 5,26 mmol, 1,00 eq) en DMF (20 mL), se añadió clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (984 mg, 5,79 mmol, 1,10 eq), KI (873 mg, 5,26 mmol, 1,00 eq),Cs_2CO_3 (3,43 g, 10,5 mmol, 2,00 eq), y DIEA (1,36 g, 10,5 mmol, 2,00 eq) en porciones. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, luego se calentó a 75 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{18}BrN_3O_2S$: 419,03; encontrado: 420,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[1043] A una solución de *N*-((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,10 g, 2,62 mmol, 1,00 eq) en *i*-PrOH (30 mL) se añadió viniltrifluoroborato de potasio (525 mg, 3,93 mmol, 1,50 eq), TEA (794 mg, 7,85 mmol, 3,00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (213 mg, 261 μmol, 0,10 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego se calentó a 100 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20

mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{21}N_3O_2S$: 367,14; encontrado: 368,2 $[M + H]^+$.

Paso 3: 1-metil-*N*-((1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[1044] A una solución de 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (400 mg, 1,09 mmol, 1,00 eq) en DMA (7 mL) a 0 °C se añadió NaH (130 mg, 3,27 mmol, 3,00 eq) en porciones. Después de 30 min a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de bencenosulfonilo (384 mg, 2,18 mmol, 2,00 eq) en *N*,*N*-dimetilacetamida (DMA, 7 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 25 °C. Después de 1 h la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 1-metil-*N*-((1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida.

Paso 4: (1-metilciclopropano-1-carbonil)((1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-vinil-1H-indol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

[1045] A una solución de 1-metil-*N*-((1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (450 mg, 886 μmol, 1,00 eq) en DMA (6 mL) a 0 °C se añadió NaH (106 mg, 2,66 mmol, 60 % de pureza, 3,00 eq) en porciones. Después de 30 min a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de Boc_2O (967 mg, 4,43 mmol, 1,02 mL, 5,00 eq) en DMA (6 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 25 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio (1-metilciclopropano-1-carbonil)((1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.

Paso 5: ((5-(2,2-difluorociclopropil)-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il)metil)(1-metilciclopropano-1-carbonil)carbamato de terc-butilo

[1046] A una solución de (1-metilciclopropano-1-carbonil)((1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-

ilmetoxi)-5-vinil-1*H*-indol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 378 μmol, 1,00 eq) en tolueno (3 mL) se añadió TBAB (61,0 mg, 189 μmol, 0,50 eq) gota a gota seguido de [bromo(difluoro)metil]-trimetil-silano (1,54 g, 7,57 mmol, 20,0 eq) en una porción. La mezcla de reacción se calentó luego a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) a 25 °C. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa dio ((5-(2,2-difluorociclopropil)-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)(1-metilciclopropano-1-carbonil)carbamato de *terc*-butilo LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{32}H_{33}F_2N_3O_6S_2$: 657,18; encontrado: 558,1 $[M - Boc + H]^+$.

Paso 6: Clorhidrato de *N*-((5-(2,2-difluorociclopropil)-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1047] A una solución de ((5-(2,2-difluorociclopropil)-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)(1-metilciclopropano-1-carbonil)carbamato de *terc*-butilo (85,0 mg, 129 μmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (2 mL) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 5 mL, 154 eq) gota a gota. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar *N*-((5-(2,2-difluorociclopropil)-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, que se usó directamente sin purificación adicional.

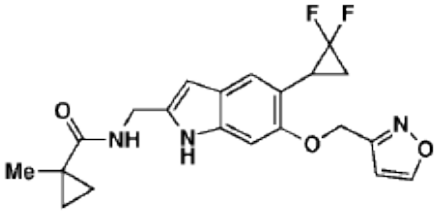
Paso 7: *N*-((5-(2,2-difluorociclopropil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1048] A una solución de *N*-((5-(2,2-difluorociclopropil)-1-(fenilsulfonil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (82,0 mg, 147 μmol, 1,00 eq) en MeOH (6 mL) y H_2O (2 mL) a 25 °C se añadió KOH (41,2 mg, 735 μmol, 5,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90°C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-(2,2-difluorociclopropil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 657**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2S$: 417,13; encontrado: 418,0 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,00 – 2,94

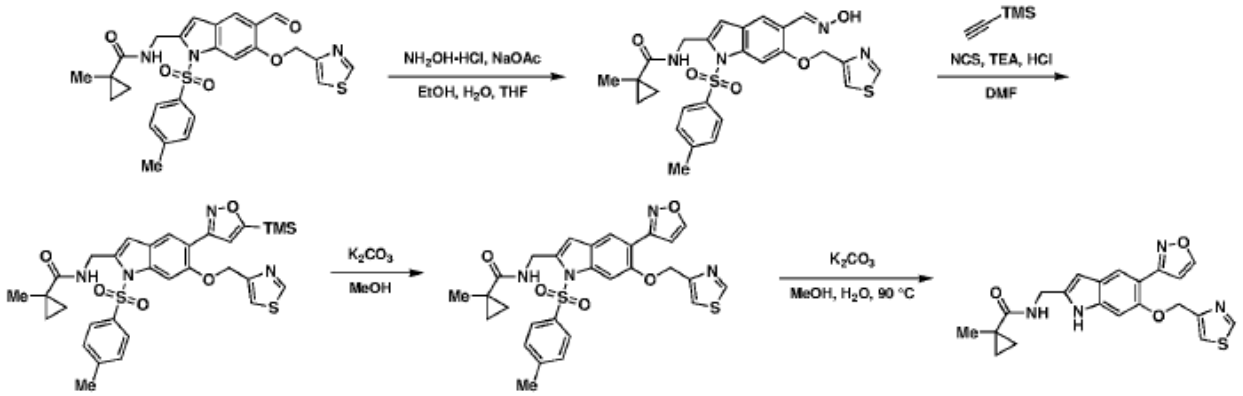
(m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,00 – 0,97 (m, 2H), 0,53 – 0,50 (m, 2H).

[1049] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-52** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 657** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-52

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
658		*N*-((5-(2,2-difluorociclopropil)-6-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	401,16	402,0

Ejemplo 87 (Compuesto 659)



Paso 1: (*E*)-*N*-((5-((hidroxiimino)metil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1050] A una solución de *N*-((5-formil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (1,00 g, 1,91 mmol, 1,00 eq) en EtOH (5 mL), agua (5 mL) y THF (15 mL) se añadieron acetato de sodio (313 mg, 3,82 mmol, 2,00 eq) y NH_2OH.•HCl (199 mg, 2,86 mmol, 1,50 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) y se ajustó a pH = 7 con la adición de HCl acuoso (1 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión

reducida para dar (*E*)-*N*-((5-((hidroxiimino)metil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{26}H_{26}N_4O_5S$: 538,13; encontrado: 539,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(5-(trimetilsilil)isoxazol-3-il)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[1051] A una solución de (*E*)-*N*-((5-((hidroxiimino)metil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (820 mg, 1,52 mmol, 1,00 eq) en DMF (3 mL) se añadieron HCl acuoso (1 M, 152 µL, 152 µmol, 0,1 eq) y NCS (244 mg, 1,83 mmol, 1,20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se añadieron etiniltrimetilsilano (254 mg, 2,59 mmol, 1,70 eq) y TEA (154 mg, 1,52 mmol, 1,00 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h más a 25 °C. Luego la mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(5-(trimetilsilil)isoxazol-3-il)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{31}H_{34}N_4O_5S_2Si$: 634,17; encontrado: 635,3 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-(isoxazol-3-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

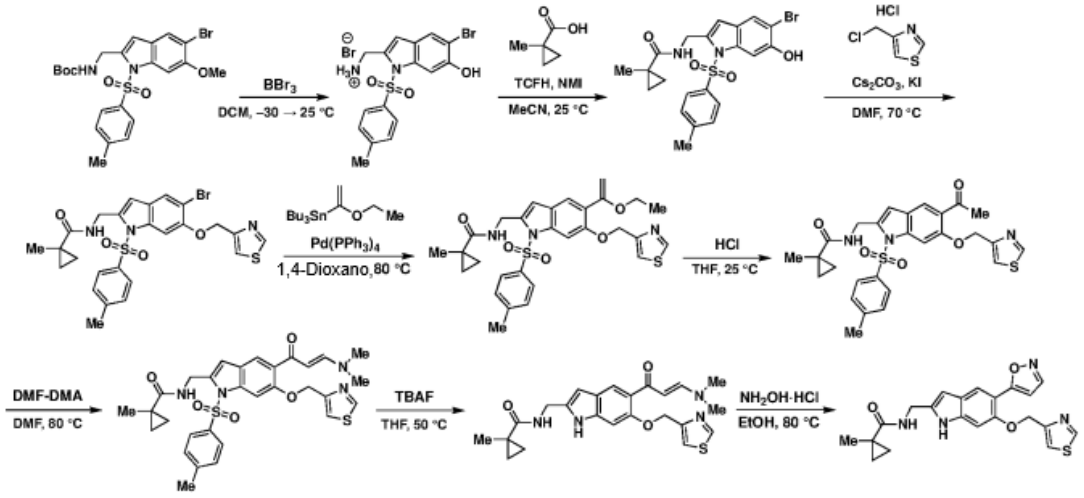
[1052] A una solución de 1-metil-*N*-((6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-5-(5-(trimetilsilil)isoxazol-3-il)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (120 mg, 183 µmol, 1,00 eq) en MeOH (2 mL) se añadió K_2CO_3 (51,0 mg, 365 µmol, 2,00 eq) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (5 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((5-(isoxazol-3-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_5S_2$: 562,13; encontrado: 563,2 $[M + H]^+$.

Paso 4: *N*-((5-(isoxazol-3-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1053] A una solución de *N*-((5-(isoxazol-3-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 178 µmol, 1,00 eq) en MeOH (0,9 mL) y H_2O (0,3 mL) se añadió K_2CO_3 (123 mg, 888 µmol, 5,00 eq), y la reacción se calentó a 90 °C durante 1 h.

La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se inactivó con la adición de agua (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-((5-(isoxazol-3-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 659**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{20}N_4O_3S$: 408,13; encontrado: 409,3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,04 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,02 – 0,99 (m, 2H), 0,55 – 0,52 (m, 2H).

Ejemplo 88 (Compuesto 660)



Paso 1: bromhidrato de 2-(aminometil)-5-bromo-1-tosil-1*H*-indol-6-ol

[1054] Una solución de *N*-[[5-bromo-6-metoxi-1-(p-tolilsulfonil)indol-2-il]metil] carbamato de *terc*-butilo (4,00 g, 7,85 mmol, 1,00 eq) en DCM (30 mL) se enfrió a –30 °C y se desgasificó y se purgó con N2 tres veces, y se añadió BBr_3 (23,6 mmol, 2,27 mL, 3,00 eq) gota a gota a la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió MeOH (50 mL) gota a gota. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió metil *terc*-butil éter/acetato de etilo = 2/1 (30 mL) al residuo y se agitó suavemente durante 20 minutos y luego se filtró. La recolección de la torta de filtración proporcionó bromhidrato de 2-(aminometil)-5-bromo-1-tosil-1*H*-indol-6-ol. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{15}BrN_2O_3S$: 394,00; encontrado: 378,0 $[M – NH_2]^+$.

Paso 2: *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-

carboxamida

[1055] A una mezcla de bromhidrato de 2-(aminometil)-5-bromo-1-tosil-1*H* -indol-6-ol (3,50 g, 6,20 mmol, 70 % de pureza, 1,00 eq) y ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (1,24 g, 12,4 mmol, 2,00 eq) en MeCN (30 mL) enfriada a 0 °C se añadió NMI (2,54 g, 31,0 mmol, 2,47 mL, 5,00 eq). Luego se añadió TCFH (2,09 g, 7,44 mmol, 1,20 eq) en porciones a la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (120 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{21}BrN_2O_4S$: 476,04; encontrado: 477,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1056] A una mezcla de *N*-((5-bromo-6-hidroxi-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (3,00 g, 6,28 mmol, 1,00 eq) y 4-(clorometil)tiazol (1,28 g, 7,54 mmol, 1,20 eq, sal HCl) en DMF (40 mL) se añadió KI (1,04 g, 6,28 mmol, 1,00 eq) y Cs_2CO_3 (6,14 g, 18,8 mmol, 3,00 eq) en una porción a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 ºC y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de H_2O (150 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio *N*-((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{25}H_{24}BrN_3O_4S_2$: 573,04; encontrado: 574,2 $[M + H]^+$.

Paso 4: *N*-((5-(1-etoxivinil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1057] A una solución de *N*-((5-bromo-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (2,10 g, 3,66 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (2,24 g, 6,20 mmol, 2,09 mL, 1,70 eq) a 25 °C. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (422 mg, 365 µmol, 0,10 eq) en una sola porción y la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de una solución

acuosa saturada de KF (100 ml) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. La concentración a presión reducida proporcionó *N*-((5-(1-etoxivinil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida, que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{29}H_{31}N_3O_5S_2$: 565,17; encontrado: 566,3 $[M + H]^+$.

Paso 5: *N*-((5-acetil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1058] A una solución de *N*-((5-(1-etoxivinil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1H-indol-2- il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (3,50 g, 3,09 mmol, 50% de pureza, 1,00 eq) en THF (40 mL) se añadió HCl (3 M en H_2O, 20 mL, 19,4 eq) en una sola porción a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna fue seguida de una purificación adicional por filtración con acetato de etilo (15 ml). La torta de filtración se recogió para dar *N*-((5-acetil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{27}H_{27}N_3O_5S_2$: 537,14; encontrado: 538,2 $[M + H]^+$.

Paso 6: (*E*)-*N*-((5-(3-(dimetilamino)acriloil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil) -1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1059] A una solución de *N*-((5-acetil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (400 mg, 744 μmol, 1,00 eq) en DMF (10 mL) se añadió 1,1-dimetoxi-*N*,*N*-dimetilmetanamina (443 mg, 3,72 mmol, 5,00 eq) gota a gota a 25 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 ºC y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de H2O (60 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metil *terc*-butil éter (2 x 15 mL) y se filtró. La recolección de la torta de filtración proporcionó (*E*)-*N*-((5-(3-(dimetilamino)acriloil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil) -1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{30}H_{32}N_4O_5S_2$: 592,18; encontrado: 593,3 $[M + H]^+$.

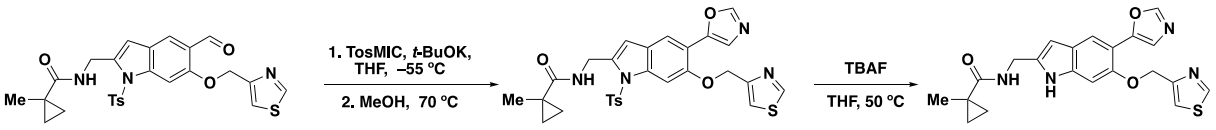
Paso 7: *N*-[[5-[(*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]metil]-1-metil-ciclopropanocarboxamida

[1060] A una solución de (*E*)-*N*-((5-(3-(dimetilamino)acriloil)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (290 mg, 489 μmol, 1,00 eq) en THF (2 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 2,5 mL, 5,00 eq) gota a gota a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 ºC y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de H_2O (60 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NH_4Cl acuoso saturado (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con metil *terc*-butil éter (10 mL) y luego se filtró. La recolección de la torta de filtración proporcionó *N*-[[5-[(*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]metil]-1-metil-ciclopropanocarboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{26}N_4O_3S$: 438,17; encontrado: 439,2 $[M + H]^+$.

Paso 8: *N*-((5-(isoxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

[1061] A una solución de *N*-[[5-[(*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]metil]-1-metil-ciclopropanocarboxamida (160 mg, 365 μmol, 1,00 eq) en EtOH (3 mL) se añadió $NH_2OH{\cdot}HCl$ (76,0 mg, 1,09 mmol, 3,00 eq) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (30 mL). Se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna y HPLC preparativa dio *N*-((5-(isoxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 660**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{20}N_4O_3S$: 408,13; encontrado: 409,3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* =6,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,02 – 1,00 (m, 2H), 0,55 – 0,53 (m, 2H).

Ejemplo 89 (Compuesto 661)



Paso 1: 1-metil-*N*-((5-(oxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-

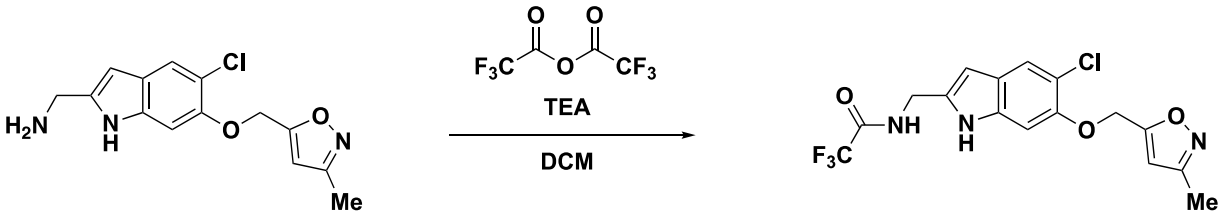
il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[1062] A una solución de *t*-BuOK (1 M, 840 µL, 2,00 eq) en THF (2 mL) a –55 °C se añadió gota a gota una solución de 1-(isocianometilsulfonil)-4-metil-benceno (90,0 mg, 462 µmol, 1,10 eq) en THF (2 mL). La mezcla se agitó a -55 ºC durante 15 min. Se añadió gota a gota a –55 ºC una solución de *N*-((5-formil-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (220 mg, 420 µmol, 1,00 eq) en THF (2 mL). Luego la mezcla de reacción se agitó a -55 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 25 ºC y se añadió MeOH (5 mL) gota a gota. Luego la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio 1-metil-*N*-((5-(oxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{28}H_{26}N_4O_5S_2$: 562,13; encontrado: 563,4 $[M + H]^+$.

Paso 2: 1-metil-*N*-((5-(oxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida

[1063] A una solución de 1-metil-*N*-((5-(oxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1-tosil-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 177 µmol, 1,00 eq) en THF (0,5 mL) se añadió TBAF (1 M en THF, 535 µL, 3,00 eq) gota a gota, y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 50 ºC durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio 1-metil-*N*-((5-(oxazol-5-il)-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)ciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 661**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{21}H_{20}N_4O_3S$: 408,13; encontrado 409,1 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,8 (s, 1 H), 9,21 (d, *J* = 7,6, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,03 (t, *J* = 5,6, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,37 (d, *J* = 5,6, 2 H), 1,30 (s, 3 H), 1,02 – 0,99 (m, 2 H), 0,55 – 0,52 (m, 2 H).

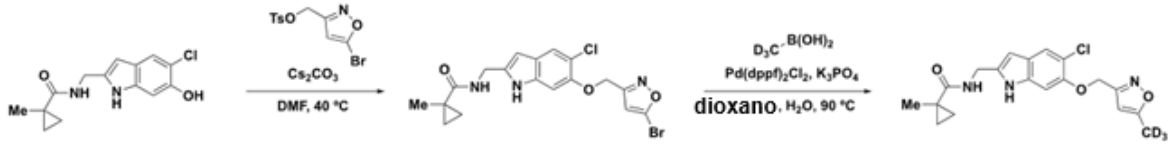
Ejemplo 90 (Compuesto 662)



Paso 1: *N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida

[1064] A una solución de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (50 mg, 0,171 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,1 mL) se añadió trietilamina (0,072 mL, 0,514 mmol, 3 eq.) seguida de anhídrido trifluoroacético (0,036 g, 0,171 mmol, 1,0 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, luego se añadió agua (1 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar *N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**Compuesto 662**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{16}H_{13}ClF_3N_3O_3$: 387,06; encontrado 388,1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,44 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 91 (Compuesto 663)



Paso 1: *N*-((6-((5-bromoisoxazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

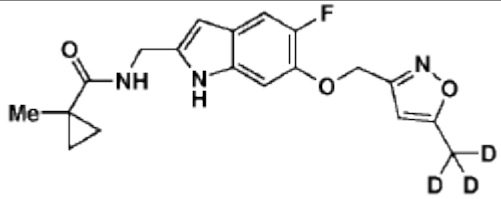
[1065] Se disolvieron*N*-((5-cloro-6-hidroxi-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (75 mg, 0,269 mmol, 1 eq.), 4-metilbencenosulfonato de (5-bromoisoxazol-3-il)metilo (0,096 g, 0,288 mmol, 1,07 eq.) y carbonato de cesio (0,175 g, 0,538 mmol, 2 eq.) en DMF (1,34 mL), y la mezcla resultante se calentó a 40 ºC. Después de 16 h, la reacción se enfrió a 20 ºC y se diluyó con solución sat. ac. de NH_4Cl (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat. de NaCl (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar *N*-((6-((5-bromoisoxazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{17}BrClN_3O_3$: 437,01; encontrado 438,1 $[M + H]^+$.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-((5-(metil-*d*3)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida

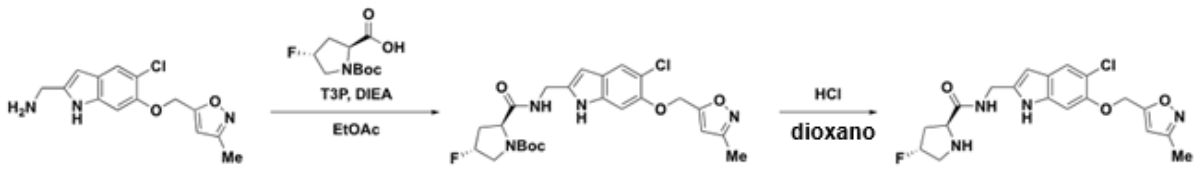
[1066] Se disolvió una mezcla de *N*-((6-((5-bromoisoxazol-3-il)metoxi)-5-cloro-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (0,074 g, 0,169 mmol, 1 eq.), ácido metil-D3-borónico (0,013 g, 0,202 mmol, 1,2 eq.), K_3PO_4 (0,072 g, 0,337 mmol, 2 eq.) en dioxano (800 µL) y agua (80 µL). La mezcla de reacción se roció con N_2 durante 10 minutos seguido de la adición de $Pd(dppf)_2Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (0,014 g, 0,017 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se roció aún más con N_2 durante 2 minutos y se calentó a 90 °C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con EtOAc (10 ml), se filtró sobre Celite y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar *N*-((5-cloro-6-((5-(metil-d3)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida (**Compuesto 663**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{17}D_3ClN_3O_3$: 376,14; encontrado 377,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,76 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,93 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 0,47 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H).

[1067] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-53** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 663** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-53

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
664		*N*-((5-fluoro-6-((5-(metil-*d*3)isoxazol-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida	360,17	361,2

Ejemplo 92 (Compuesto 665)



Paso 1: (2*S*,4*R*)-2-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

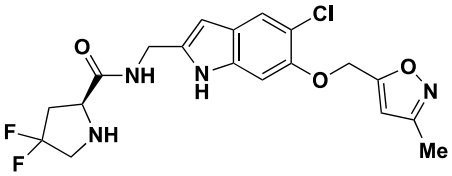
[1068] Una mezcla de (5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (300 mg, 1,028 mmol, 1 eq.), ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxílico (0,288 g, 1,234 mmol, 1,2 eq.), T3P (0,491 g, 0,982 mL, 50 p/v % en EtOAc, 1,542 mmol, 1,5 eq.) y DIEA (0,358 mL, 2,057 mmol, 2 eq.) en EtOAc (2,0 mL) se agitó a 20 ºC. Después de 4 horas, la mezcla se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para dar (2*S*,4*R*)-2-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{24}H_{28}ClFN_4O_5$: 506,17; encontrado 507,2 $[M + H]^+$.

Paso 2: (2*S*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida

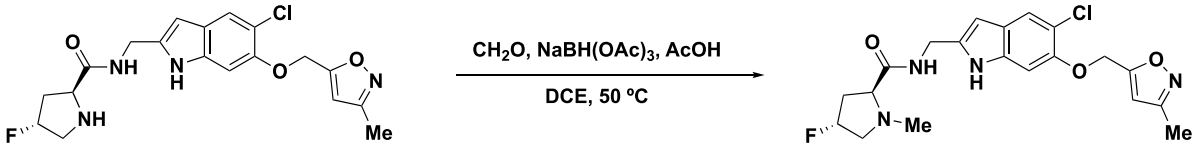
[1069] A una solución de (2*S*,4*R*)-2-(((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamoil)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0,75 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (1,5 mL) se añadió ácido clorhídrico (0,937 mL, 4 M en dioxano, 3,748 mmol, 5 eq.). Después de 6 h, la reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), agua (50 mL) y NaOH 1 M (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio (2*S*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (**Compuesto 665**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{19}H_{20}ClFN_4O_3$: 406,12; encontrado 407,2 $[M + H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 3H), 4,37 – 4,24 (m, 2H), 3,75 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,03 (ddd, *J* = 23,0, 13,3, 2,2 Hz, 1H), 2,83 (ddd, *J* = 38,8, 13,4, 3,2 Hz, 1H), 2,17 (s, 4H), 1,83 (dddd, *J* = 39,8, 14,6, 8,4, 4,4 Hz, 1H).

[1070] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-54** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 665** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-54

N.º de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC	Masa exacta (g/mol)	LCMS, encontrado $[M + H]^+$
666		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida	424,11	425,2

Ejemplo 93 (Compuesto 667)



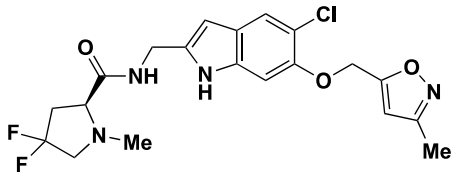
Paso 1: (2*S*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metilpirrolidina-2-carboxamida

[1071] A una solución de (2*S*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (70 mg, 0,172 mmol, 1 eq.), formaldehído (0,026 g, 0,86 mmol, 5 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,109 g, 0,516 mmol, 3 eq.) en DCE (0,86 mL) se añadió ácido acético (0,01 mL, 0,172 mmol, 1 eq.). La reacción se calentó hasta 50 ºC durante 6 horas. Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar (2*S*,4*R*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4-fluoro-1-metilpirrolidina-2-carboxamida (**Compuesto 667**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3$: 420,14; encontrado 421,2 $[M + H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,90 (s, 1H), 8,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,31 (dq, J = 15,4, 7,7 Hz, 2H), 3,37 (ddd, J = 29,4, 11,9, 5,0 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 9,2, 6,9 Hz, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 1,95 (dddd, J = 33,9,

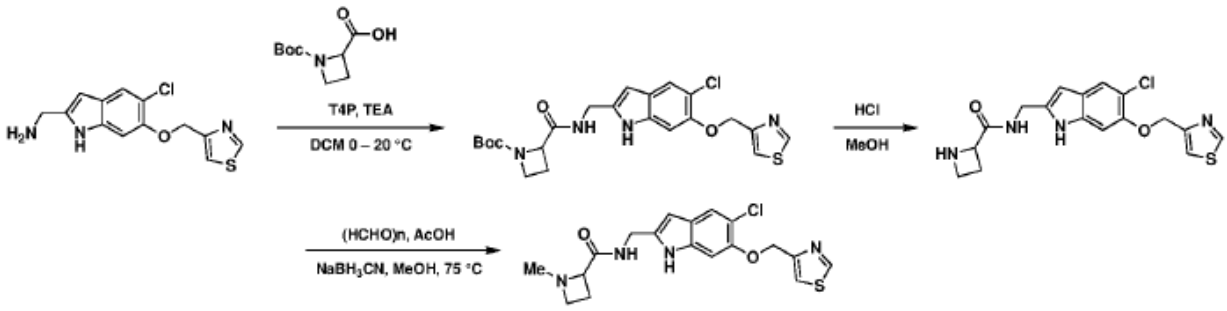
14,6, 9,3, 5,7 Hz, 1H).

[1072] Los siguientes compuestos de la **Tabla T-55** se sintetizaron utilizando procedimientos similares al **Compuesto 667** utilizando los materiales de partida apropiados.

Tabla T-55

N.º de compuesto	**Estructura**	**Nombre IUPAC**	**Masa exacta (g/mol)**	**LCMS, encontrado $[M + H]^+$**
668		(*S*)-*N*-((5-cloro-6-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-4,4-difluoro-1-metilpirrolidina-2-carboxamida	438,13	439,2

Ejemplo 94 (Compuesto 669)



Paso 1: 2-(((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1073] A una mezcla de (5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metanamina (400 mg, 1,36 mmol, 1,00 eq) y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-2-carboxílico (274 mg, 1,36 mmol, 1,00 eq) en DCM (10 mL) se añadió TEA (413 mg, 4,08 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota T4P (490 mg, 1,36 mmol, 1,00 equiv). Luego la reacción se calentó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. ac. (60 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. Purificación por cromatografía en columna para dar 2-(((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Paso 2: *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-2-carboxamida

[1074] A una solución de 2-(((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 839 µmol, 1,00 eq) en MeOH (5 mL) se añadió HCl (4 M en MeOH, 4 mL, 19,1 eq) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-2-carboxamida. LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{17}H_{17}ClN_4O_2S$: 376,08; encontrado: 377,1 $[M + H]^+$.

Paso 3: *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida

[1075] A una solución de *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)azetidina-2-carboxamida (140 mg, 339 µmol, 1,00 eq) en MeOH (4 mL) se añadieron TEA (68,6 mg, 677 µmol, 2,00 eq), AcOH (0,2 mL), formaldehído (51,0 mg, 1,69 mmol, 5,00 eq) y $NaBH_3CN$ (32,0 mg, 508 µmol, 1,50 eq) a 25 °C. Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 75 ºC y se agitó durante 16 horas. Luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se inactivó con $NaHCO_3$ sat. ac. (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM:*i*-PrOH (3:1, 5 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio *N*-((5-cloro-6-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-1-metilazetidina-2-carboxamida (**Compuesto 669**). LC-MS (ESI) m/z calc. para $C_{18}H_{19}ClN_4O_2S$: 390,09; encontrado: 391,1 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 1H), 2,86 – 2,84 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,00 – 1,95 (m, 1H).

Ejemplos biológicos

Ejemplo B-1

[1076] Las células CHO con expresión inducible por doxiciclina de SLC6A19 y TMEM27 humanas se mantuvieron en matraces de cultivo celular T150 tratados utilizando medios de cultivo celular, que consistían en 1x DMEM/F12 (Gibco, 11330057), 10 % de FBS aprobado por Tet System (Gibco, A4736401), 100 U/mL de penicilina-estreptomicina (Gibco, 15140122), 1x suplemento GlutaMAX™ (Gibco, 35050061), 1 mM de piruvato de sodio (Gibco, 11360070), 1,1

mg/mL de bicarbonato de sodio (Gibco, 25080094), 5 µg/mL de blasticidina (InvivoGen, ant-bl-1), 150 µg/mL de higromicina B dorada (InvivoGen, ant-hg-5) y 500 µg/mL de G418 (Sigma-Aldrich, G8168-100mL). Como preparación para el ensayo, se aspiró este medio y se agregaron 5 mL de enzima TrypLE™ Express (Gibco, 12605010) a cada matraz para iniciar la disociación celular. Luego los matraces se incubaron (humidificados, 37˚C con 5% de CO_2) durante 2 minutos. Después de la incubación, se agregaron 10 mL de medio de cultivo celular precalentado a cada matraz. La suspensión celular se recogió y se centrifugó durante 5 minutos a 200xg. Se aspiró el sobrenadante y el pellet se resuspendió en 5 mL de medio de cultivo celular precalentado. Las células resuspendidas se contaron utilizando la cámara de recuento de células Countess (Invitrogen) y la concentración celular de la suspensión se reajustó a 1 millón de células vivas/ml utilizando un medio de cultivo celular precalentado. Se dispensaron 25 µL/pocillo (25 000 células/pocillo) de suspensión celular reajustada en placas blancas/transparentes de 384 pocillos de poli-D-lisina (Corning, 354660) utilizando un MultiDrop Combi (Thermo Electron Corp). Para inducir la expresión de SLC6A19 humano y TMEM27, se agregaron 25 µL/pocillo de medio de cultivo celular que contenía 2 µg/mL de doxiciclina a las primeras 23 columnas de cada placa, lo que dio como resultado una concentración final de 1 µg/mL de doxiciclina. Se agregaron 25 µL/pocillo de medio de cultivo celular a la última columna de cada placa, para que actuaran como pocillos de control negativo para la expresión de SLC6A19 humano y TMEM27. Luego, las placas de ensayo se incubaron (humidificadas, 37 °C con 5 % de CO_2) durante 18 horas. Después de la incubación, se aspiró el medio y los pocillos se lavaron 4 veces con HBSS precalentado (Sigma-Aldrich, H8264-1L) utilizando una Apricot S-Pipette S2 (Apricot Designs), de modo que quedaran 5uL/pocillo de HBSS al final de cada lavado. Luego se agregaron 10µL/pocillo de compuesto de prueba, un compuesto de control positivo para definir 0% de actividad (es decir, 100% de inhibición) o DMSO diluido en HBSS (Sigma-Aldrich, H8264-1L) en cada pocillo utilizando la Apricot S-Pipette S2 (Apricot Designs). En este paso, la concentración final de DMSO en el pocillo de la placa de ensayo es del 0,5%. Todos los compuestos se sembraron en una serie de diluciones duplicadas de 8 puntos que constaba de diluciones triples. Las placas se incubaron con el compuesto (humidificado, 37˚C con 5% de CO2) durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 15uL/pocillo de solución de leucina caliente:fría 3,2 mM (relación 1:15000 de L-[3,4,5-3H(N)] leucina (Perkin Elmer, NET460001MC) a L-leucina (Sigma-Aldrich, L8912-25G) diluida con HBSS (Sigma-Aldrich, H8264-1L)) utilizando Viaflo 384 (Integra), para una concentración final

de solución de leucina caliente:fría 1,6 mM. Luego, las placas se incubaron (humidificadas, 37 °C con 5 % de CO_2) durante 20 minutos para llevar a cabo la reacción de absorción. Inmediatamente después de la incubación, las placas se lavaron 4 veces con HBSS (Sigma-Aldrich, H8264-1L) utilizando el lavador de microplacas ELx405 (Biotek) para finalizar la reacción de captación. Después de los lavados, se agregaron 50uL/pocillo de Ultima Gold Scintillation Cocktail (Perkin Elmer, 6013326) a cada pocillo utilizando Viaflo 384 (Integra). Luego, las placas se incubaron (humidificadas, 37 °C con 5% de CO_2) en un agitador de placas a 200rpm durante 2 horas. Después de la incubación, las placas se retiraron del agitador y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 15 minutos.

[1077] El análisis de centelleo líquido se realizó utilizando el contador de microplacas MicroBeta2 (Perkin Elmer). La actividad (%) se obtuvo normalizando el promedio de los pocillos tratados con el compuesto de control positivo al 0% y el promedio de los pocillos DMSO (control negativo) al 100%. Se utilizó el software Collaborative Drug Discovery para graficar los datos.

Tabla B1

Comp. n.°	**Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)**	**Comp. n.°**	**Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)**	**Comp. n.°**	**Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)**
6	0,175	23	1,43	36	0,716
8	0,119	24	0,412	41	0,261
11	0,118	25	0,124	45	0,180
12	0,079	26	0,149	46	0,070
13	0,637	27	0,084	58	0,162
14	0,111	28	0,17	59	0,214
15	0,363	29	0,060	60	0,254
16	0,172	30	0,263	61	0,297
17	0,362	31	0,419	63	0,299
18	0,078	32	0,133	64	0,078
19	0,341	33	0,172	65	0,152
21	0,532	34	0,602	66	0,070
22	2,24	35	0,902	67	0,169

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
68	0,119
69	0,148
70	0,117
71	0,111
72	1,24
73	1,47
74	0,202
76	0,100
79	0,272
80	0,350
81	0,150
82	0,149
83	0,100
84	0,690
85	0,402
86	0,490
87	0,365
88	0,477
89	0,567
90	0,870
91	0,524
92	0,214
93	0,177
96	0,261
97	0,421
98	0,210
99	0,158
100	0,201

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
101	4,36
102	17,6
103	0,114
113	0,284
114	0,184
115	0,230
116	0,157
117	0,267
118	1,11
120	0,375
121	0,282
122	0,360
123	0,340
124	0,450
125	0,198
126	0,097
127	0,098
128	0,070
129	0,080
130	0,085
131	0,074
132	0,136
133	0,082
134	0,187
135	0,082
136	0,083
137	0,183
138	0,353

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
139	0,310
140	0,148
141	0,087
142	0,069
143	0,182
144	0,119
145	0,073
146	0,060
147	0,067
148	0,154
149	0,085
150	0,120
151	0,182
152	0,531
153	1,96
172	0,157
177	0,307
184	0,144
185	1,05
186	0,968
189	9,83
190	0,185
191	1,68
192	2,51
193	9,88
194	6,78
195	14,8
196	0,207

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
197	0,154
198	2,05
199	1,37
200	0,752
201	5,07
202	1,56
203	1,09
204	0,536
205	0,787
206	0,217
207	0,926
208	0,133
209	0,13
210	0,293
211	0,0877
212	0,429
213	0,192
214	0,152
215	0,977
216	1,41
218	0,0694
219	0,134
220	1,55
221	0,288
222	3,17
223	0,203
224	0,545
225	0,156

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
226	1,12
227	0,317
228	3,17
229	0,157
230	0,0696
231	0,139
232	0,101
233	0,112
234	0,36
235	0,283
236	2,99
237	1,41
238	1,45
239	5,88
240	0,49
241	1,02
242	0,674
243	0,336
244	0,391
245	1,19
246	0,411
247	0,77
248	0,627
249	0,545
250	0,383
251	0,194
252	0,628
253	0,606

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
254	0,294
255	1,36
256	0,14
257	0,756
258	2,67
259	0,121
260	2,35
261	0,105
262	0,472
263	0,174
264	0,243
265	0,12
266	0,142
267	0,72
268	0,421
269	0,0666
270	0,11
271	0,515
272	0,0789
273	0,567
274	0,175
275	0,35
276	0,094
277	0,279
278	0,108
279	0,383
280	5,48
281	2,28

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)
282	2,67
283	> 8,95
284	0,172
285	0,322
286	0,91
287	2,4
288	3,26
289	2,02
290	5,29
291	0,197
292	0,666
293	0,5
294	0,135
295	1,61
296	0,976
297	1,02
298	0,921
299	> 9,06
300	0,321
301	0,327
302	7,11
303	0,814
304	0,718
305	0,209
306	0,633
307	0,579
308	0,168
309	1,75

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)
310	2,52
311	0,129
312	0,317
313	0,125
314	0,375
315	0,148
316	0,284
317	0,119
318	0,226
319	0,273
320	1,08
321	0,891
322	0,275
323	1,81
324	1,12
325	3,73
326	0,196
327	0,223
328	0,147
329	0,167
330	0,167
331	0,452
332	0,269
333	0,206
334	0,519
335	0,126
336	1,19
337	1,19

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)
338	0,159
339	0,328
340	0,277
341	0,273
342	0,258
343	3,16
344	3,91
345	0,0627
346	> 9,54
347	1,05
348	0,516
349	2,93
350	> 8,38
351	2,47
352	0,0675
353	1,93
354	> 5,28
355	6,6
356	0,389
357	0,413
358	0,319
359	0,231
360	0,432
361	0,286
362	0,983
363	0,332
364	0,69
365	0,991

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)
366	1,53
367	1,24
368	> 5,48
369	0,125
370	0,486
371	0,141
372	0,253
373	0,472
374	0,412
375	0,948
376	2,12
377	0,847
378	5,51
379	0,382
380	1,13
381	0,339
382	0,42
383	0,178
384	1,57
385	0,549
386	0,174
387	0,209
388	0,336
389	0,353
390	0,34
391	0,225
392	2,83
393	1,46

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)
394	0,676
395	2,14
396	0,644
397	0,492
398	0,599
399	0,429
400	0,556
401	0,342
402	0,29
403	0,407
404	0,268
405	0,305
406	0,347
407	0,619
408	0,478
409	1,18
410	0,386
411	0,313
412	0,289
413	0,276
414	0,339
415	0,384
416	0,379
417	0,394
418	0,163
419	0,435
420	0,355
421	0,359

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)
422	0,337
423	0,198
424	1,26
425	0,315
426	0,351
427	0,634
428	0,161
429	0,215
430	0,137
431	0,244
432	0,384
433	0,566
434	0,263
435	0,133
436	0,097
437	0,382
438	0,0709
439	0,327
440	0,111
441	0,0956
442	0,0752
443	0,0642
444	0,0774
445	0,444
446	0,221
447	0,208
448	2,75
449	0,187

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)
450	0,0951
451	0,237
452	0,145
453	0,859
454	0,787
455	3,53
456	4,26
457	3,64
458	7,67
459	0,505
460	1,36
461	2,7
462	2
463	> 8,73
464	1,35
465	6,21
466	2,96
467	0,145
468	0,422
469	0,392
470	1,31
471	0,599
472	0,304
473	0,293
474	0,553
475	0,432
476	0,408
477	0,383

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)
478	0,416
479	1,67
480	0,372
481	0,318
482	0,149
483	0,17
484	0,199
485	0,578
486	0,387
487	0,367
488	0,161
489	0,325
490	0,178
491	0,814
492	0,359
493	1,44
494	0,148
495	0,397
496	0,43
497	0,197
498	0,159
499	0,213
500	0,195
501	0,312
502	2,13
503	0,317
504	0,391
505	0,203

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (µM)
506	0,331
507	0,327
508	0,293
509	1,52
510	0,385
511	0,0861
512	6,78
513	0,0862
514	0,408
515	0,116
516	0,0889
517	0,243
518	0,179
519	0,118
520	6,73
521	> 7,97
522	0,199
523	0,208
524	0,4
525	0,157
526	0,156
527	4,61
528	0,278
529	0,192
530	0,171
531	0,295
532	0,509
533	0,332

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
534	3,04
535	1,65
536	1,36
537	0,108
538	0,0594
539	0,123
540	0,131
541	0,141
542	0,123
543	0,145
544	0,119
545	3,54
546	4,48
547	0,363
548	0,1
549	0,426
550	0,552
551	0,954
552	0,34
553	0,342
554	0,214
555	3,04
556	1,2
557	> 8,24
558	1,03
559	0,196
560	0,0669
561	0,57

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
562	0,0833
563	0,0822
564	0,174
565	0,286
566	0,146
567	0,182
568	0,337
569	0,121
570	0,0804
571	0,161
572	0,113
573	1,39
574	3,6
575	3,05
576	0,824
577	1,44
578	> 5,55
579	0,587
580	0,62
581	0,657
582	0,455
583	1,52
584	0,889
585	> 9,23
586	0,176
587	0,26
588	3,67
589	4,76

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
590	0,145
591	0,184
592	0,163
593	0,22
594	0,12
595	0,24
596	0,336
597	0,307
598	0,358
599	0,163
600	0,145
601	0,174
602	0,82
603	0,345
604	0,391
605	0,143
606	0,32
607	> 6,44
608	0,304
609	0,339
610	0,991
611	0,842
612	0,152
613	0,0824
614	3,26
615	2,07
616	2,73
617	3,52

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
618	7,51
619	> 8,44
620	0,182
621	1,77
622	0,0848
623	0,532
624	0,104
625	0,0902
626	0,765
627	> 8,73
628	2,67
629	1,07
630	0,156
631	0,21
632	1,47
633	0,181
634	0,404
635	0,193

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
636	0,164
637	0,376
638	0,264
639	0,112
640	0,666
641	2,1
642	2,74
643	0,631
644	0,583
645	0,955
646	0,539
647	0,68
648	0,785
649	0,326
650	1,01
651	0,34
652	0,365
653	0,387

Comp. n.°	Ensayo de captación de radioligando SLC6A19_ IC50 (μM)
654	0,537
655	> 7,30
656	8,47
657	0,654
658	0,59
659	1,97
660	1,58
661	1
662	0,123
663	0,134
664	0,187
665	1,56
666	2,99
667	0,524
668	1,15
669	3,88

Ejemplo B-2

[1078] Los viales listos para el ensayo de células CHO con expresión inducible por doxiciclina de SLC6A19 y TMEM27 humanos se descongelaron, se sembraron en matraces T175 que contenían medio DMEM/F12, 10% de FBS, 1% de penicilina-estreptomicina, 1x UltraGlutamato, piruvato de sodio 1 mM, bicarbonato de sodio (7,5 ml de solución al 7,5% en 500mL de medio final), 5μg/mL de blasticidina, 150μg/mL de higromicina B Gold y 500μg/mL de G418, y se incubaron (humidificados, 37˚C con 5% de CO2) durante 48 horas. Luego se retiró el medio, se lavaron los matraces con 20 mL de DPBS, y se agregaron 5 mL de TrypLE™ Express a cada matraz para iniciar la disociación celular. Después de 5 minutos, se agregaron 10 mL de medio de cultivo

celular a cada matraz y se mezclaron. La suspensión celular se recogió y se centrifugó durante 5 minutos a 200xg. Se eliminó el sobrenadante, y el pellet se resuspendió en 10 mL de medio de cultivo celular. Las células resuspendidas se contaron utilizando un Vi-Cell. Se agregaron 30µL/pocillo (20 000 células/pocillo) de suspensión celular a placas negras/transparentes de 384 pocillos de poli-D-lisina. Las placas se incubaron (humidificadas, 37˚C con 5% de CO2) durante 24 horas. Para inducir la expresión de SLC6A19 y TMEM27 humanos, se agregaron 10µL de medio de cultivo de ensayo que contenía 4µg/mL de doxiciclina a cada pocillo. Luego, las placas de ensayo se incubaron (humidificadas, 37˚C con 5% de CO2) durante la noche. Después de la incubación, se retiró el medio y los pocillos se lavaron 3 veces con 40µL de DPBS calentado. A continuación, se añadieron 10 µL de tampón de ensayo calentado (137mM NaCl, 5mM KCl, 1 mM CaCl2, 1mM MgCl2, 10mM HEPES, 10mM glucosa, pH 7,2) a cada pocillo. Luego, se añadieron 10µL/pocillo de compuesto de prueba o compuesto de control positivo para definir 0% de actividad (es decir, 100% de inhibición) a cada pocillo. Todos los compuestos se sembraron en una serie de diluciones duplicadas de 10 puntos que constaba de diluciones dobles. Las placas se incubaron con el compuesto (humidificado, 37˚C con 5% de CO2) durante 20 minutos. Posteriormente, se añadieron 20µL/pocillo de 2mM de 13C6,15N-l-isoleucina a cada pocillo y las placas se incubaron nuevamente (humidificadas, 37˚C con 5% de CO2) durante otros 20 minutos. Luego se eliminó el tampón de ensayo y se lavaron las placas. Se agregaron 70µL/pocillo de solución de detención (75% acetonitrilo, 25% agua de grado HPLC, 250nM l-leucina-1-13C (estándar RapidFire)) a cada pocillo. Las placas fueron selladas y luego colocadas en un congelador a -20˚C durante 20 minutos. Las placas se descongelaron a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se centrifugaron durante 20 minutos a 3000 rpm. Utilizando un espectrómetro de masas ABSciex API4000, las muestras procesadas se cargaron en la columna SPE de carbono grafítico. El tiempo de aspiración, carga/lavado, elución y reequilibrio fue de 600, 1500, 3000 y 500 milisegundos, respectivamente. Las áreas de pico se calcularon utilizando el software RapidFire Integrator.

Tabla B2

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
1	5,54
2	0,992
3	0,504
4	1,83
5	0,053
6	0,148
7	0,225
8	0,051
9	0,271
10	0,130
11	0,076
12	0,144
13	0,764
14	0,120
18	0,091
20	0,168
23	0,502
24	0,222
25	0,033
26	0,166
27	0,092
28	0,079
29	0,045
30	0,155
31	0,504
32	0,058
33	0,221
34	0,615

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
36	0,316
37	0,625
38	0,044
39	0,370
40	0,064
41	0,071
42	1,62
43	0,192
44	0,838
45	0,075
46	0,061
47	0,698
48	0,493
49	0,412
50	0,193
51	4,39
52	2,11
53	4,82
54	0,155
55	0,427
56	1,95
57	0,577
58	0,028
59	0,153
60	0,071
62	0,493
63	0,056
64	0,024

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
65	0,046
66	0,027
67	0,117
68	0,117
69	0,078
70	0,062
74	0,157
75	0,464
76	0,034
77	0,355
78	5,18
81	0,166
82	0,045
83	0,050
90	1,20
94	0,0434
95	0,267
96	0,354
97	0,909
98	0,274
99	0,081
100	0,397
104	0,452
105	0,644
106	0,613
107	5,89
108	5,57
109	0,515

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
110	0,464
111	0,586
112	0,193
113	0,174
114	0,158
119	0,485
121	0,590
122	0,783
123	0,576
124	1,32
125	0,145
126	0,171
128	0,032
129	0,044
130	0,065
131	0,050
132	0,103
133	0,045
134	0,084
135	0,049
136	0,038
145	0,043
146	0,036
147	0,033
148	0,031
149	0,034
150	0,036
151	0,173

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
152	2,06
154	1,36
155	0,311
156	0,198
157	0,043
158	0,188
159	0,493
160	>50,0
161	0,068
162	16,3
163	0,920
164	0,098
165	2,18
166	0,048
167	7,50
168	7,44
169	0,083
170	0,187
171	1,73
172	0,041
173	0,926
174	2,08
175	0,038
176	0,528
177	0,275
178	0,511
179	1,42
180	0,563

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
181	0,183
182	0,091
183	0,039
184	0,059
187	0,178
188	4,45
190	0,294
191	1,22
194	4,94
196	0,460
205	0,714
209	0,117
211	0,0381
214	0,193
215	3,89
216	3,74
217	3,42
218	0,0275
219	0,103
220	3,48
221	0,468
222	6,61
223	0,796
225	0,0808
226	0,96
227	0,486
228	11,2
229	0,204

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
230	0,0229
231	0,0493
232	0,0412
233	0,057
234	0,455
235	0,521
236	> 19,3
320	0,48
321	0,379
322	0,138
323	0,531
324	0,476
326	0,125
327	0,0891
330	0,123
332	0,187
341	0,194
342	0,215
343	2,48
344	> 50,0
346	> 50,0
351	1,54
352	0,469
357	0,434
379	0,24
389	0,485
390	0,402
392	1,62

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
393	0,781
401	0,534
402	0,175
403	0,519
404	0,147
405	0,367
406	0,172
407	0,593
408	0,498
409	2,29
410	0,578
411	0,217
412	0,154
413	0,239
414	0,281
415	0,0934
419	0,159
421	0,131
424	0,491
425	0,115
426	0,217
430	0,0686
431	0,343
432	0,253
433	1,5
438	0,0268
452	0,0636
460	0,732

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
461	0,989
470	1,82
471	1,09
472	0,397
475	0,138
478	0,172
479	0,545
481	0,297
493	1,14
494	0,0357
495	0,24
496	0,424
497	0,184
498	0,0902
499	0,0554
500	0,257
501	1,3
502	1,78
503	0,0667
504	0,406
523	0,239
524	0,57
528	0,292
529	0,154
530	0,208
531	0,164
532	0,632
533	0,33

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
547	0,314
548	0,0545
549	0,833
550	1,04
551	1,76
590	0,0518
592	0,0931

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
602	0,609
603	0,263
608	0,457
624	0,0309
627	12,1
628	3,02
630	0,113

Comp. n.°	Ensayo de captación SLC6A19_ RapidFire IC50 (µM)
631	0,149
632	> 2,05
634	0,168
645	0,524
648	0,344
649	0,217

Ejemplo B-3

[1079] Los ratones B6.Pah^{enu2} se pueden utilizar para medir la reducción de fenilalanina plasmática y la excreción de aminoácidos en la orina, y los ratones C57Bl6 se pueden utilizar para medir la excreción de aminoácidos en la orina por compuesto. Este ejemplo muestra que los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar para mostrar la reducción de la fenilalanina plasmática y el aumento de la excreción urinaria de aminoácidos.

[1080] Los ratones B6.Pah^{enu2}, un modelo de fenilcetonuria, se obtienen de JAX (cepa N.º 029218). Estos ratones tienen una mutación en el gen de la fenilalanina hidroxilasa (Pah), lo que produce hiperfenilalanemia. En los experimentos se utilizan ratones B6.Pah^{enu2} machos y hembras de más de 6 semanas de edad. Los ratones C57Bl6 se obtienen de Inotiv (C57BL/6NHsd). En los experimentos se utilizan ratones machos C57Bl6 de más de 6 semanas de edad. Todos los estudios se llevan a cabo bajo un protocolo aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC).

[1081] El día del experimento (hora 0), los ratones se identifican individualmente, se pesan y se asignan a uno de los grupos de tratamiento. Los grupos de tratamiento tienen pesos corporales promedio similares. A los ratones se les administran los compuestos descritos en este documento mediante sonda oral (10 mL/kg) y se los coloca en jaulas metabólicas para permitir la recolección

de orina durante 8 horas. Los ratones en jaulas metabólicas tienen libre acceso a la dieta en gel (Bio-serve) y agua durante la duración de cada estudio. Los tubos de recolección de orina se enfrían con bolsas de hielo durante el período de recolección para garantizar la estabilidad de los analitos en la orina. El volumen de orina se determina por peso y se almacena a –80 ºC hasta su uso. Para algunos compuestos de prueba, se administraron dosis adicionales durante el período de estudio de 8 horas. Al final de cada estudio, los ratones son sacrificados con CO_2, y se les extrae sangre mediante punción cardíaca seguida de una dislocación cervical para asegurar la muerte. El plasma se almacena a –80 ºC hasta su uso.

[1082] Las muestras de orina se analizan para determinar la creatinina mediante un kit de ensayo (R&D Systems, KGE005) y los niveles de aminoácidos mediante LC/MS. Las muestras de plasma se utilizan para medir las concentraciones de compuestos de prueba y fenilalanina plasmática mediante LC/MS en Maze Therapeutics.

[1083] Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan expresamente mediante referencia en su totalidad, de la misma forma en que si cada uno se incorporara mediante referencia de forma individual.