COMPUESTOS DE CARBOLINA Y USO DE LOS MISMOS

CAMPO

En el presente documento se proporcionan compuestos de β-carbolina y su uso para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

ANTECEDENTES

La dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) se localiza en la membrana interna de las mitocondrias y actúa en la ruta de la síntesis *de novo* de nucleótidos de pirimidina para catalizar la deshidrogenación de dihidroorotato (DHO) en ácido orótico (ORO), dando lugar a la generación de monofosfato de uridina (UMP) (Munier-Lehmann et al., J Med Chem 2015; 58(2):860-877). Posteriormente, el UMP se convierte en trifosfatos de uridina (U) y citosina (C) para abastecer la reserva celular de nucleótidos de pirimidina.

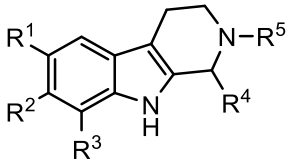
La DHODH es una enzima limitante de la velocidad para la síntesis *de novo* de ribonucleótidos de pirimidina. Por ello, se han utilizado inhibidores de la DHODH para tratar enfermedades autoinmunitarias y están en fase de ensayo clínico para el cáncer e infecciones víricas. Por lo general, los inhibidores de la DHODH muestran actividades inmunosupresoras y antiproliferativas beneficiosas, con efectos pronunciados sobre la proliferación de linfocitos activados. Los ejemplos de dichos inhibidores de DHODH incluyen, por ejemplo, leflunomida, teriflunomida, brequinar, maritimus (FK 778), redoxal, BAY2402234, ASLAN003 y emvodostat (PTC299). La DHODH es una enzima limitante de la velocidad para la síntesis *de novo* de ribonucleótidos de pirimidina. Por ello, se han utilizado inhibidores de la DHODH para tratar enfermedades autoinmunitarias y están en fase de ensayo clínico para el cáncer e infecciones

víricas. Por lo general, los inhibidores de la DHODH muestran actividades inmunosupresoras y antiproliferativas beneficiosas, con efectos pronunciados sobre la proliferación de linfocitos activados. Se han informado muchos inhibidores de la DHODH existentes que incluyen, por ejemplo, leflunomida, teriflunomida, brequinar, maritimus (FK 778), redoxal, BAY2402234, ASLAN003 y emvodostat (PTC299).

Aunque varios inhibidores de la DHODH actualmente en desarrollo resultan prometedores, existe una necesidad constante de compuestos terapéuticamente beneficiosos útiles como inhibidores de DHODH, y de nuevas composiciones de los mismos.

SUMARIO

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una forma del mismo, en donde:

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi C_{1-8}, amino o heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo, y en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{1A};

R^{1A} es alquilo C_{1-8};

R^2 es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o amino;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o amino;

R^4 es halo, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alcoxi

C_{1-8}, alquiltio C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo, alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo o heterociclilo; en donde el alquenilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alcoxicarbonilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A};

R^{4A} es halo, hidroxi, ciano, oxo, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, alquiltio C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; y, en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo;

R^5 es heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A};

R^{5A} es halo, ciano, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o heterociclilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{5B};

R^{5B} es halo, hidroxi, ciano, oxo, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; y,

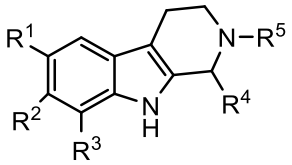
en donde la forma del compuesto se selecciona del grupo que consiste en un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, anhidros, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y tautómero del mismo.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un método para tratar una enfermedad o trastorno susceptible de inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) usando un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o una forma del mismo, en donde:

R^1 es hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi C_{1-8}, amino o heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{1A};

R^{1A} es alquilo C_{1-8};

R^2 es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o amino;

R^3 es hidrógeno, hidroxi o amino;

R^4 es halo, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alquiltio C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo, alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo o heterociclilo; en donde el alquenilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alcoxicarbonilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo

monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A};

R^{4A} es halo, hidroxi, ciano, oxo, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8}, alquiltio C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; y, en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo;

R^5 es heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A};

R^{5A} es halo, ciano, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o heterociclilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{5B};

R^{5B} es halo, hidroxi, ciano, oxo, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido

con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; y,

en donde la forma del compuesto se selecciona del grupo que consiste en un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, anhidros, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y tautómero del mismo.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un método para tratar una enfermedad o trastorno susceptible de inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) usando un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, en donde la forma es una sal del mismo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi C_{1-8}, amino o heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{1A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi C_{1-8} o heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es halo seleccionado de cloro, bromo, fluoro o yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es halo seleccionado de cloro, bromo o fluoro.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es alcoxi C_{1-8} seleccionado de metoxi o etoxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es alcoxi C_{1-8} seleccionado de metoxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo; y, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 miembros de anillo opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo; y, en donde el heteroarilo es un anillo monocíclico que tiene 5 miembros de anillo seleccionados de triazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es triazolilo seleccionado de 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo o 2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{1A} es alquilo C_{1-8}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{1A} es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo o propilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{1A} es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es

hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi C_{1-8} o heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1A}; y, en donde R^{1A} es alquilo C_{1-8}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, hidroxi, metoxi, 1*H*-1,2,3-triazolilo o 2*H*-1,2,3-triazolilo; en donde el 1*H*-1,2,3-triazolilo y el 2*H*-1,2,3-triazolilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente R^{1A}; y, en donde R^{1A} es metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, hidroxi, metoxi, 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo o 2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo; en donde el 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo y el 2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente R^{1A}; y, en donde R^{1A} es metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es hidrógeno o halo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es halo seleccionado de cloro, bromo, fluoro o yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es halo seleccionado de fluoro.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es hidrógeno o fluoro.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno, hidroxi o amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno o amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es hidrógeno o halo y R^3 es hidrógeno o amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^2 es hidrógeno o fluoro y R^3 es hidrógeno o amino.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es halo, hidroxi, ciano, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alcoxi C_{1-8}, alquiltio C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo, alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo o heterociclilo; en donde el alquenilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alcoxicarbonilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es hidroxi,

alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo, alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el alquenilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, alcoxicarbonilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8} y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A}; y, en donde R^{4A} es oxo, alquilo C_{1-8}, tiocarbonilo o hidroxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, (metil)etilo, (metil)propilo, (metil)butilo o (metil)pentilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo, alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo o (metil)butilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo, alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo o (2-metil)butilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo, alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo C_{1-8}; y, en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo,

alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo o (2-metil)butilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo, alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido seleccionado de (2-oxo)propilo, (2,2-difluoro)etilo, (2,2,2-trifluoro)etilo, [(3-fluoro)(2-metil)]propilo, [(6-cloro)(2,6-dimetil)]heptilo, [(3,3,3-trifluoro)(2-metil)]propilo, (2-ciano)etilo, (2-ciano)propilo, [(2-hidroxi)(3-ciano)]propilo, [(2-hidroxi)(4-ciano)]butilo, (2-metoxi)propilo, (3-metoxi)butilo, (2,2-dimetoxi)etilo, [3-(metoxi)-2-(metoximetil)]propilo, (2-metoxicarbonil)etilo, (2-metoxicarbonil)propilo, (3-metoxicarbonil)propilo,

(4-metoxicarbonil)butilo, (3-metoxicarbonil)isobutilo, (5-metoxicarbonil)pentilo, (2-etoxicarbonil)etilo, (2,2-dietoxicarbonil)etilo, (2-metoxicarbonil)propenilo, (3-metoxicarbonil)propenilo, (2-aminocarbonil)propilo, (3-aminocarbonil)propilo, (4-aminocarbonil)butilo, (5-aminocarbonil)pentilo, [(2-metil)(3-aminocarbonil)]propilo, (2,3-dimetilcarboniloxi)propilo, (2-hidroxi)propilo, (3-hidroxi)propilo, (2-hidroxi)butilo, (4-hidroxi)butilo, (2-hidroxi)isobutilo, (5-hidroxi)pentilo, (6-hidroxi)hexilo, (2,3-dihidroxi)propilo, (2,4-dihidroxi)butilo, (3,4-dihidroxi)butilo, (2-hidroximetil)propilo, [(1-hidroxi)(2-metil)]propilo, [(2-hidroxi)(2-metil)]propilo, [(4-hidroxi)(2-metil)]butilo, [(5-hidroxi)(2-metil)]pentilo, [(6-hidroxi)(2,6-dimetil)]heptilo, [(5,6-dihidroxi)(2,6-dimetil)]heptilo, [(3-hidroxi){(2-hidroxi)metil}]propilo, [(3-metoxi)(2-hidroxi)]propilo, [(4-metoxi)(2-hidroxi)]butilo, [(3-metilcarboniloxi)(2-hidroxi)]propilo, (5-carboxi)pentilo, (ciclopentenil)metilo, (ciclopent-2-enil)metilo, (oxetan-2-il)metilo, (pirrolidina-3-il)metilo, (tetrahidrofuran-2-il)metilo, (tetrahidrofuran-3-il)metilo, (piperidin-3-il)metilo, (piperidin-4-il)metilo, (2-oxo-piperidin-3-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-3-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (1,4-dioxan-2-il)metilo, (1,3-dioxan-2-il)metilo, (1,3-dioxan-4-il)metilo, (1,3-dioxan-5-il)metilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, (1,3-dioxolan-4-il)metilo, (1,3-dioxan-2-on-5-il)metilo, (3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metilo o (3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido seleccionado de (2-oxo)prop-1-ilo, (2,2-difluoro)et-1-ilo, (2,2,2-trifluoro)et-1-ilo, [(3-fluoro)(2-metil)]prop-1-ilo, [(6-cloro)(2,6-dimetil)]hept-1-ilo, [(3,3,3-trifluoro)(2-metil)]prop-1-ilo, (2-ciano)et-1-ilo, (2-

ciano)prop-1-ilo, [(2-hidroxi)(3-ciano)]prop-1-ilo, [(2-hidroxi)(4-ciano)]but-1-ilo, (2-metoxi)prop-1-ilo, (3-metoxi)but-1-ilo, (2,2-dimetoxi)et-1-ilo, [3-(metoxi)-2-(metoximetil)]prop-1-ilo, (2-metoxicarbonil)et-1-ilo, (2-metoxicarbonil)prop-1-ilo, (3-metoxicarbonil)prop-1-ilo, (4-metoxicarbonil)but-1-ilo, (3-metoxicarbonil)isobut-1-ilo, (5-metoxicarbonil)pent-1-ilo, (2-etoxicarbonil)et-1-ilo, (2,2-dietoxicarbonil)et-1-ilo, (2-metoxicarbonil)prop-1-en-1-ilo, (3-metoxicarbonil)prop-2-en-1-ilo, (2-aminocarbonil)prop-1-ilo, (3-aminocarbonil)prop-1-ilo, (4-aminocarbonil)but-1-ilo, (5-aminocarbonil)pent-1-ilo, [(2-metil)(3-aminocarbonil)]prop-1-ilo, (2,3-dimetilcarboniloxi)prop-1-ilo, (2-hidroxi)prop-1-ilo, (3-hidroxi)prop-1-ilo, (2-hidroxi)but-1-ilo, (4-hidroxi)but-1-ilo, (2-hidroxi)isobut-1-ilo, (5-hidroxi)pent-1-ilo, (6-hidroxi)hex-1-ilo, (2,3-dihidroxi)prop-1-ilo, (2,4-dihidroxi)but-1-ilo, (3,4-dihidroxi)but-1-ilo, (2-hidroximetil)prop-1-ilo, [(1-hidroxi)(2-metil)]prop-1-ilo, [(2-hidroxi)(2-metil)]prop-1-ilo, [(4-hidroxi)(2-metil)]but-1-ilo, [(5-hidroxi)(2-metil)]pent-1-ilo, [(6-hidroxi)(2,6-dimetil)]hept-1-ilo, [(5,6-dihidroxi)(2,6-dimetil)]hept-1-ilo, [(3-hidroxi){(2-hidroxi)metil}]prop-1-ilo, [(3-metoxi)(2-hidroxi)]prop-1-ilo, [(4-metoxi)(2-hidroxi)]but-1-ilo, [(3-metilcarboniloxi)(2-hidroxi)]prop-1-ilo, (5-carboxi)pent-1-ilo, (ciclopentenil)metilo, (ciclopent-2-enil)metilo, (oxetan-2-il)metilo, (pirrolidina-3-il)metilo, (tetrahidrofuran-2-il)metilo, (tetrahidrofuran-3-il)metilo, (piperidin-3-il)metilo, (piperidin-4-il)metilo, (2-oxo-piperidin-3-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-3-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (1,4-dioxan-2-il)metilo, (1,3-dioxan-2-il)metilo, (1,3-dioxan-4-il)metilo, (1,3-dioxan-5-il)metilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, (1,3-dioxolan-4-il)metilo, (1,3-dioxan-2-on-5-il)metilo, (3,6-dihidro-2H-piran-2-

il)metilo o (3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquenilo C_{1-8} seleccionado de etenilo, propenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, (metil)etenilo, (metil)propenilo, (metil)butenilo, (metil)pentilo, (metil)hexilo, (metil)heptenilo, (ciclohexilideno)metilo o (oxanilidene)metilo; y, en donde el alquenilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y se selecciona de halo, metoxicarbonilo, hidroxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquenilo C_{1-8} opcionalmente sustituido seleccionado de etenilo, propenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo, pentenilo, (metil)propenilo, (metil)butenilo, (metil)heptenilo, (ciclohexilideno)metilo o (oxanilidene)metilo; y, en donde el alquenilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y se selecciona de halo, metoxicarbonilo, hidroxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquenilo C_{1-8} seleccionado de et-1-en-1-ilo, prop-2-en-1-ilo, but-3-en-1-ilo, isobut-1-en-1-ilo, hex-3-en-1-ilo, (2-metil)prop-2-en-1-ilo, (2-metil)but-3-en-1-ilo, .(2,6-dimetil)hept-5-en-1-ilo, (ciclohexilideno)metilo o (oxan-4-ilideno)metilo; y, en donde el alquenilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes y se selecciona de halo, metoxicarbonilo, hidroxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquenilo C_{1-8} opcionalmente sustituido seleccionado de (3-difluoro)prop-2-en-1-ilo, (2-metoxicarbonil)prop-1-en-1-ilo, (3-metoxicarbonil)prop-2-en-1-ilo, (2-hidroximetil)prop-1-en-1-ilo, [(3-hidroxi){(2-hidroxi)metil}]prop-1-en-1-ilo, (ciclohexilideno)metilo o (oxan-4-ilideno)metilo;

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es

alquinilo C_{2-8} seleccionado de etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, pentinilo o hexinilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquinilo C_{2-8} seleccionado de propinilo o butinilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquinilo C_{2-8} seleccionado de prop-2-in-1-ilo o but-3-in-1-ilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{4A} es halo, hidroxi, ciano, oxo, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; y, en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{4A} es hidroxi, oxo, alquilo C_{1-8} o tiocarbonilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{4A} es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{4A} es hidroxi, oxo, metilo o tiocarbonilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es hidroxi, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8} o tiocarbonilo; en donde alquilo C_{1-8} está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, ciano, oxo, alcoxi C_{1-8}, alcoxicarbonilo C_{1-8}, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi C_{1-8}, carboxi, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo o heterociclilo; en donde el alquenilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi,

alcoxicarbonilo C_{1-8}, cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y, en donde el cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{3-8}, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^{4A}; y, en donde R^{4A} es oxo, alquilo C_{1-8}, tiocarbonilo o hidroxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^4 es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo o (2-metil)butilo; alquenilo C_{1-8} seleccionado de et-1-en-1-ilo, prop-2-en-1-ilo, but-3-en-1-ilo, isobut-1-en-1-ilo, hex-3-en-1-ilo, (2-metil)prop-2-en-1-ilo, (2-metil)but-3-en-1-ilo o (2,6-dimetil)hept-5-en-1-ilo; o, alquinilo C_{2-8} seleccionado de prop-2-in-1-ilo o but-3-in-1-ilo; en donde el alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido se selecciona de (2-oxo)prop-1-ilo, (2,2-difluoro)et-1-ilo, (2,2,2-trifluoro)et-1-ilo, [(3-fluoro)(2-metil)]prop-1-ilo, [(6-cloro)(2,6-dimetil)]hept-1-ilo, [(3,3,3-trifluoro)(2-metil)]prop-1-ilo, (2-ciano)et-1-ilo, (2-ciano)prop-1-ilo, [(2-hidroxi)(3-ciano)]prop-1-ilo, [(2-hidroxi)(4-ciano)]but-1-ilo, (2-metoxi)prop-1-ilo, (3-metoxi)but-1-ilo, (2,2-dimetoxi)et-1-ilo, [3-(metoxi)-2-(metoximetil)]prop-1-ilo, (2-metoxicarbonil)et-1-ilo, (2-metoxicarbonil)prop-1-ilo, (3-metoxicarbonil)prop-1-ilo, (4-metoxicarbonil)but-1-ilo, (3-metoxicarbonil)isobut-1-ilo, (5-

metoxicarbonil)pent-1-ilo, (2-etoxicarbonil)et-1-ilo, (2,2-dietoxicarbonil)et-1-ilo, (2-metoxicarbonil)prop-1-en-1-ilo, (3-metoxicarbonil)prop-2-en-1-ilo, (2-aminocarbonil)prop-1-ilo, (3-aminocarbonil)prop-1-ilo, (4-aminocarbonil)but-1-ilo, (5-aminocarbonil)pent-1-ilo, [(2-metil)(3-aminocarbonil)]prop-1-ilo, (2,3-dimetilcarboniloxi)prop-1-ilo, (2-hidroxi)prop-1-ilo, (3-hidroxi)prop-1-ilo, (2-hidroxi)but-1-ilo, (4-hidroxi)but-1-ilo, (2-hidroxi)isobut-1-ilo, (5-hidroxi)pent-1-ilo, (6-hidroxi)hex-1-ilo, (2,3-dihidroxi)prop-1-ilo, (2,4-dihidroxi)but-1-ilo, (3,4-dihidroxi)but-1-ilo, (2-hidroximetil)prop-1-ilo, [(1-hidroxi)(2-metil)]prop-1-ilo, [(2-hidroxi)(2-metil)]prop-1-ilo, [(4-hidroxi)(2-metil)]but-1-ilo, [(5-hidroxi)(2-metil)]pent-1-ilo, [(6-hidroxi)(2,6-dimetil)]hept-1-ilo, [(5,6-dihidroxi)(2,6-dimetil)]hept-1-ilo, [(3-hidroxi){(2-hidroxi)metil}]prop-1-ilo, [(3-metoxi)(2-hidroxi)]prop-1-ilo, [(4-metoxi)(2-hidroxi)]but-1-ilo, [(3-metilcarboniloxi)(2-hidroxi)]prop-1-ilo, (5-carboxi)pent-1-ilo, (ciclopentenil)metilo, (ciclopent-2-enil)metilo, (oxetan-2-il)metilo, (pirrolidina-3-il)metilo, (tetrahidrofurano-2-il)metilo, (tetrahidrofuran-3-il)metilo, (piperidin-3-il)metilo, (piperidin-4-il)metilo, (2-oxo-piperidin-3-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-3-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (1,4-dioxan-2-il)metilo, (1,3-dioxan-2-il)metilo, (1,3-dioxan-4-il)metilo, (1,3-dioxan-5-il)metilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, (1,3-dioxolan-4-il)metilo, (1,3-dioxan-2-on-5-il)metilo, (3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metilo o (3,6-dihidro-2H-piran-3-il)metilo; en donde el alquenilo C_{1-8} opcionalmente sustituido se selecciona de (3-diflouro)prop-2-en-1-ilo, (2-hidroximetil)prop-1-en-1-ilo, [(3-hidroxi)(2-hidroximetil)]prop-1-en-1-ilo, (2-metoxicarbonil)prop-1-en-1-ilo, (3-metoxicarbonil)prop-2-en-1-ilo, (ciclohexilideno)metilo o (oxan-4-ilideno)metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo seleccionado de oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, tetrazolilo, piridinilo o pirimidinilo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo seleccionado de 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3,4-2H-tetrazolilo, piridinilo o pirimidinilo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo seleccionado de 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,3,4-2H-tetrazol-5-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5A} se selecciona de halo, ciano, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o heterociclilo; en

donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{5B}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5A} es halo seleccionado de fluoro o cloro.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5A} es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo, etilo, difluorometilo o trifluorometilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5A} es alquiltio C_{1-8} seleccionado de metiltio.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5A} es alcoxi C_{1-8} seleccionado de metoxi o difluorometoxi.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5A} es heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo; y, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{5B}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5A} es heterociclilo seleccionado de piperazinilo o morfolinilo; y, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{5B}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5A} es heterociclilo seleccionado de piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y, en donde el

heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{5B}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5A} se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, metiltio, metoxi, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y, en donde cada uno del piperazin-1-ilo o el morfolin-4-il está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{5B}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5B} se selecciona de halo, hidroxi, ciano, oxo, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5B} se selecciona de alquilo C_{1-8}.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^{5B} es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}; en donde, R^{5A} es halo, ciano, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o heterociclilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el

heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7-8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{5B}; en donde, R^{5B} es halo, hidroxi, ciano, oxo, alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o tiocarbonilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}; ; en donde, R^{5A} es halo, ciano, alquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-8}, alcoxi C_{1-8} o heterociclilo; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo; en donde el heterociclilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{5B}; en donde, R^{5B} es alquilo C_{1-8}; en donde el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente de halo.

Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo, en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}.

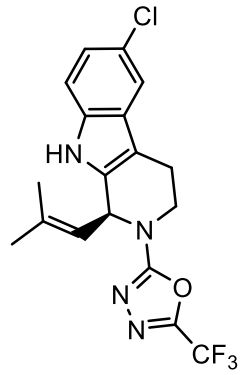
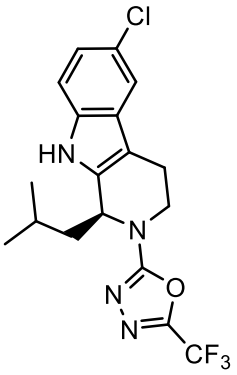
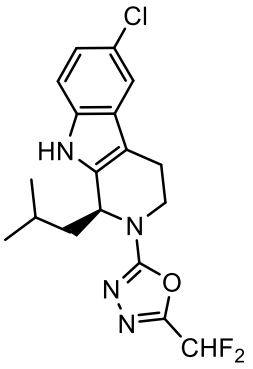
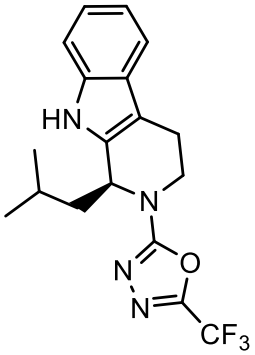
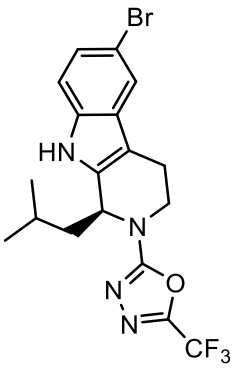
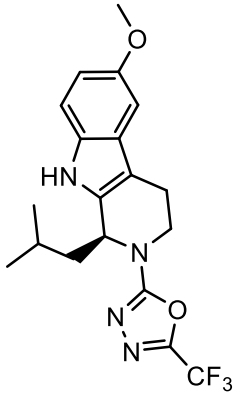
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo seleccionado de 1,2,4 oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3,4-*2H*-tetrazolilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, piridinilo o pirimidinilo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}; en donde R^{5A} es fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, metiltio, metoxi, piperazinilo o morfolinilo; en donde cada uno del piperazinilo y el morfolinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{5B}; y en donde R^{5B} es alquilo C_{1-8} seleccionado de metilo.

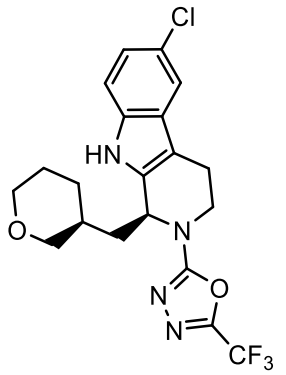
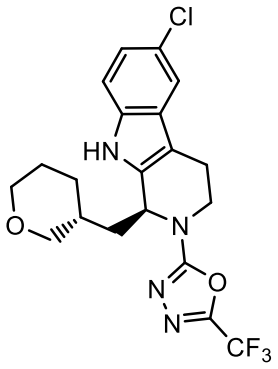
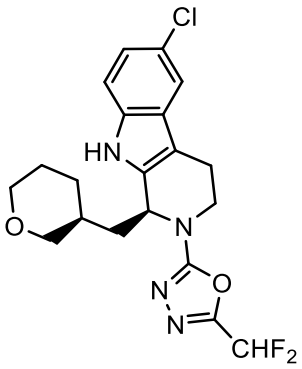
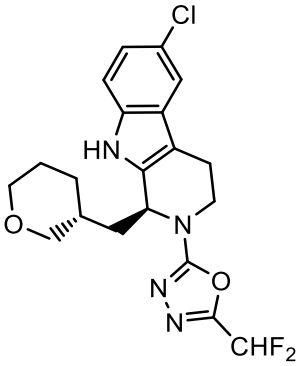
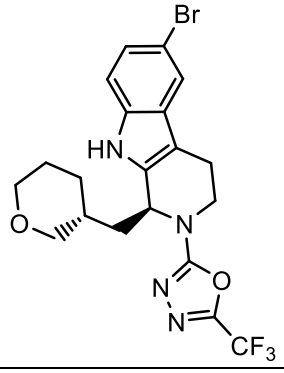
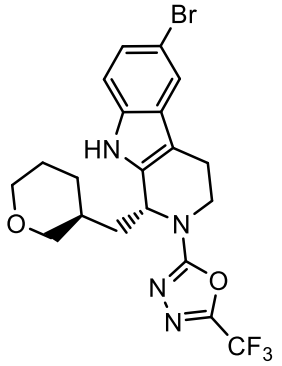
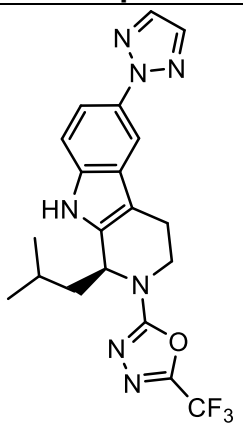
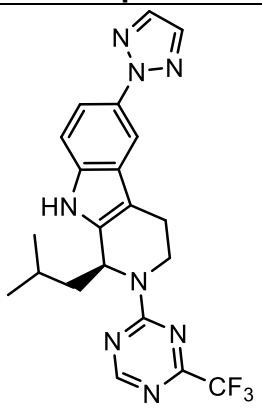
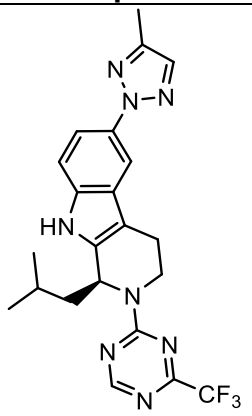
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde R^5 es heteroarilo seleccionado de 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,3,4-2H-tetrazol-5-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo; en donde el heteroarilo se selecciona de un anillo monocíclico que tiene de 5 a 8 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene de 9 a 10 miembros de anillo; y, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{5A}; en donde R^{5A} es fluoro, cloro, ciano, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, metiltio, metoxi, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; en donde cada uno del piperazin-1-ilo y el morfolin-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{5B}; y, en donde R^{5B} es alquilo C_{1-8} seleccionado

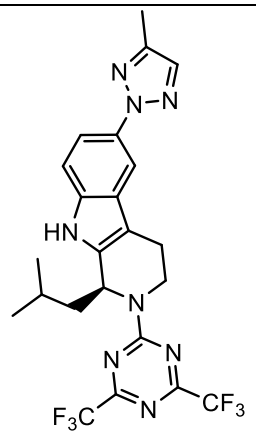
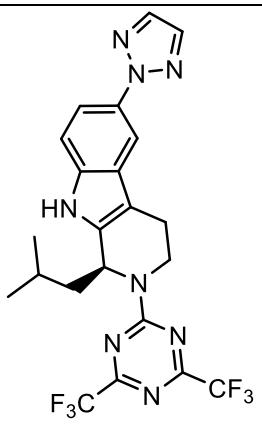
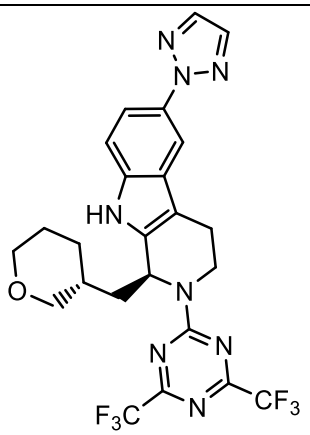
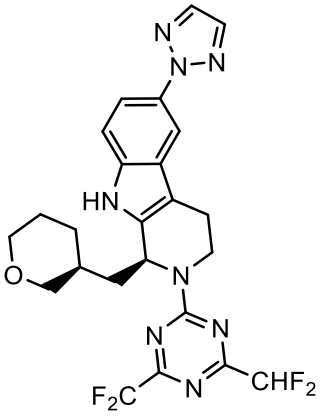
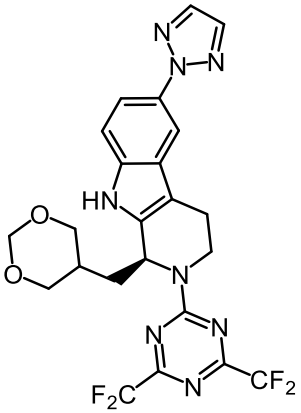
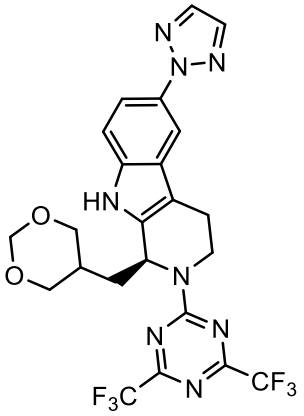
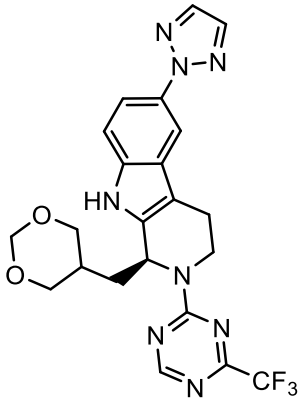
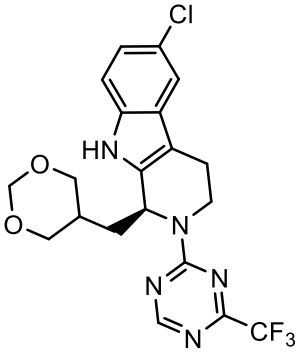
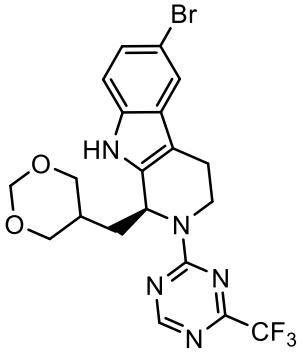
de metilo.

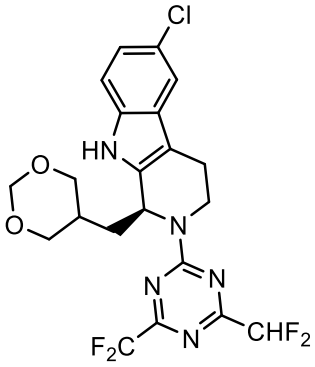
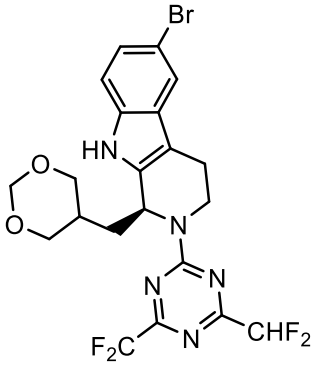
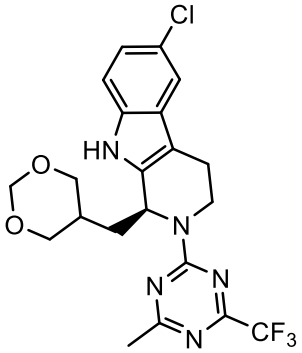
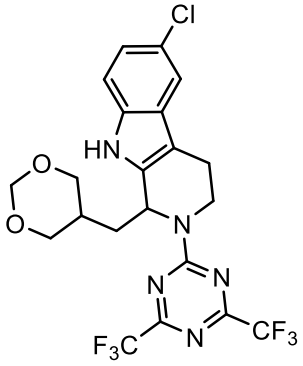
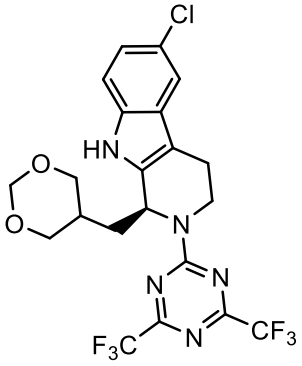
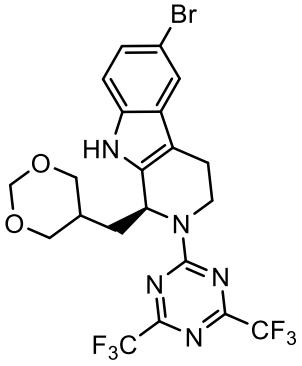
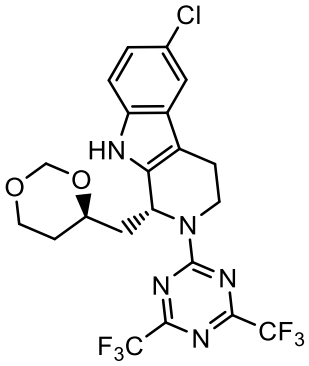
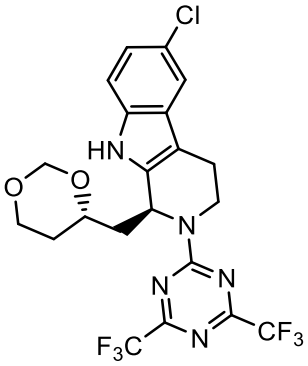
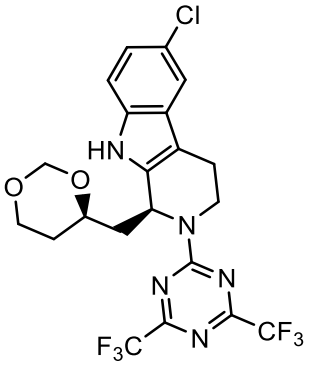
Otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I), en donde la forma del compuesto se selecciona del grupo que consiste en un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, anhidros, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y tautómero del mismo.

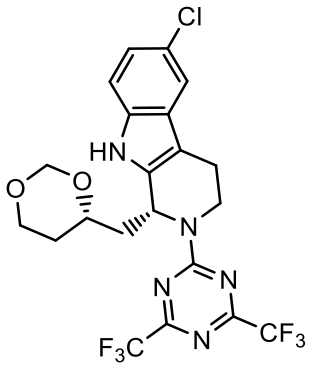
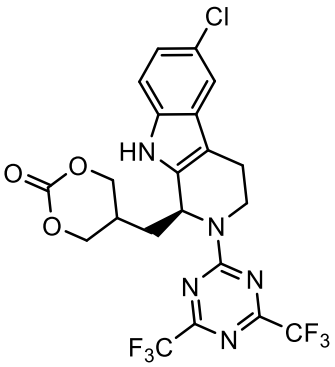
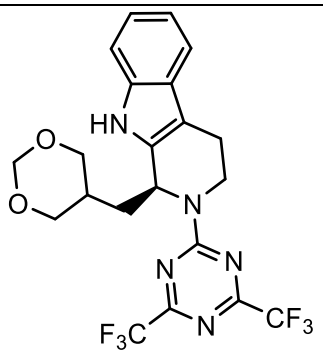
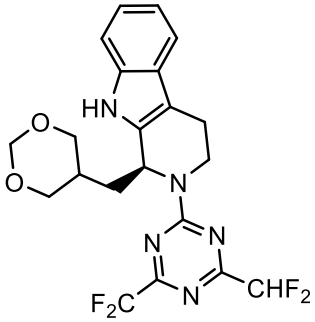
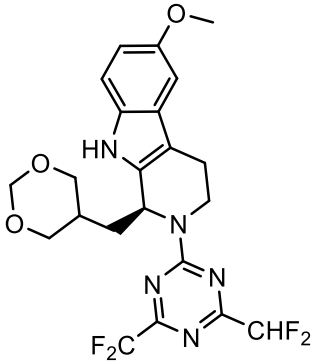
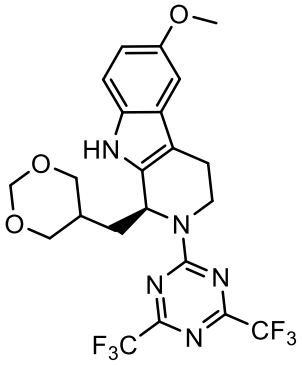
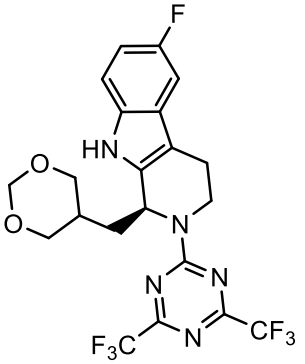
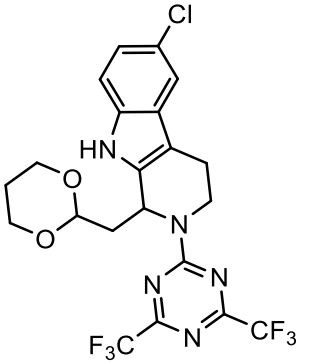
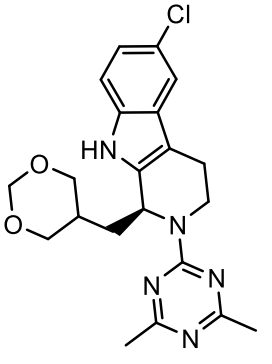
Un aspecto del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo incluye un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

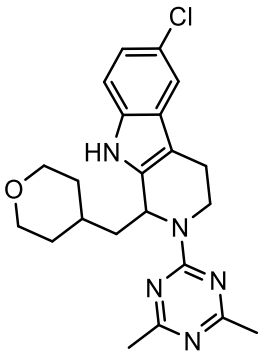
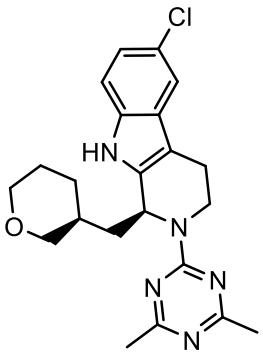
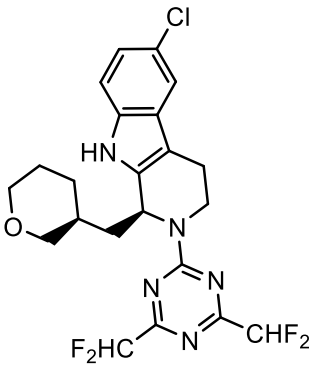
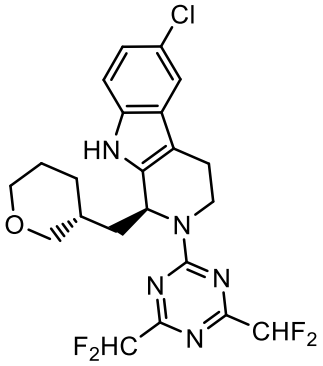
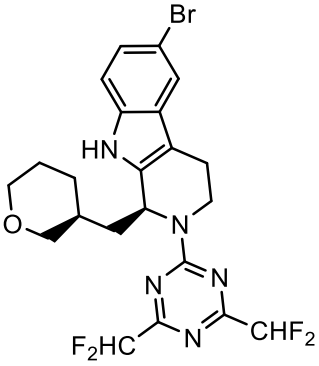
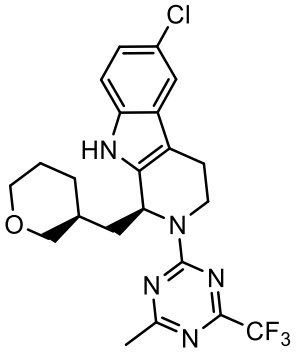
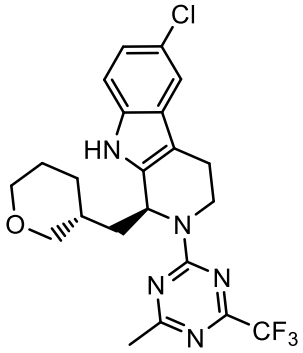
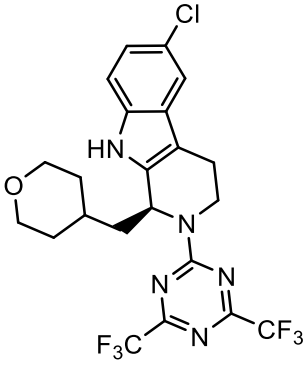
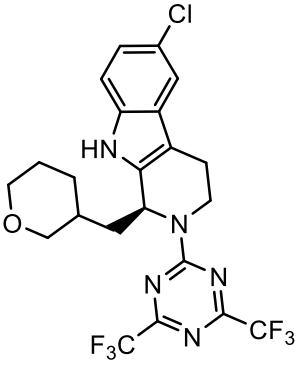
		
Comp. 1	**Comp. 2**	**Comp. 3**
		
Comp. 4	**Comp. 5**	**Comp. 6**

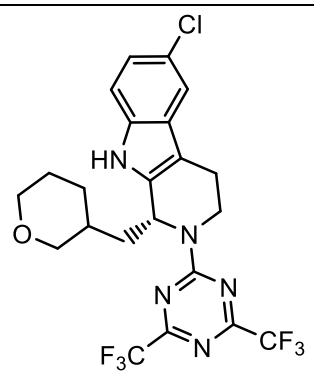
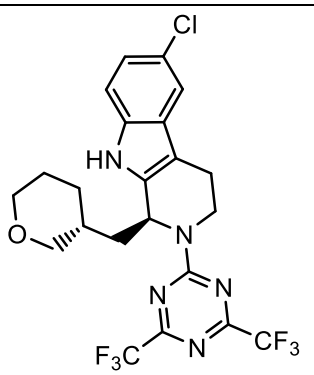
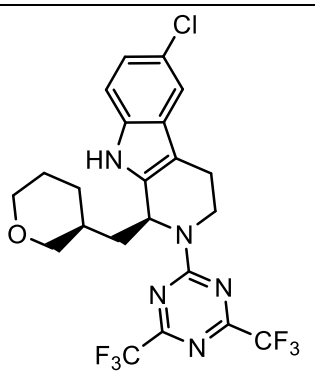
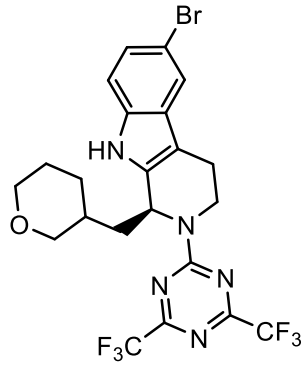
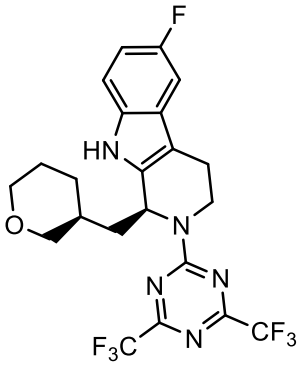
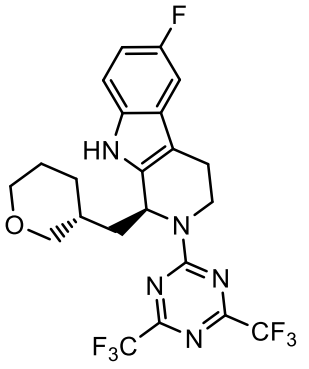
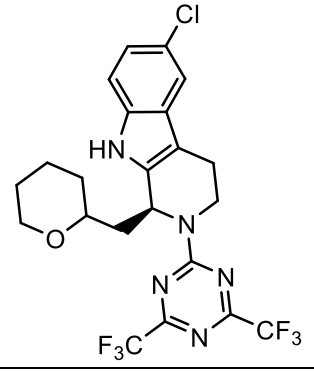
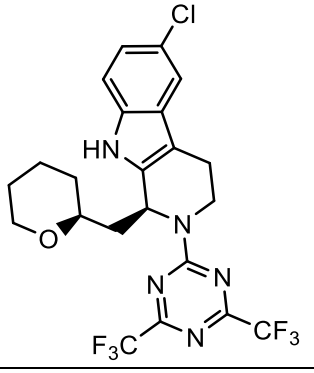
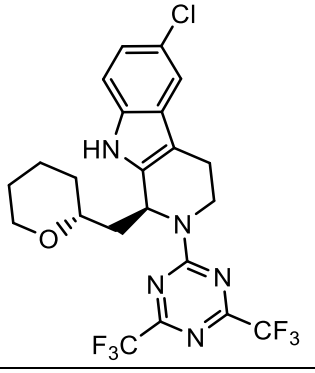
		
Comp. 7	**Comp. 8**	**Comp. 9**
		
Comp. 10	**Comp. 11A**	**Comp. 11B**
		
Comp. 12	**Comp. 13**	**Comp. 14**

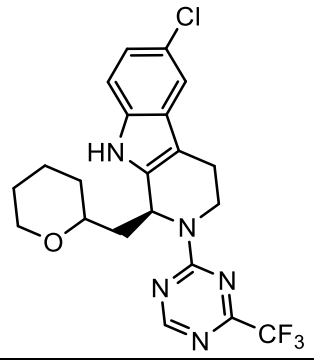
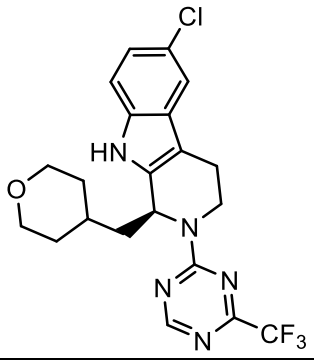
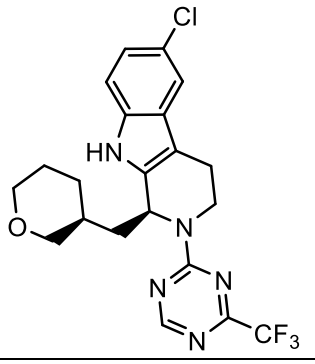
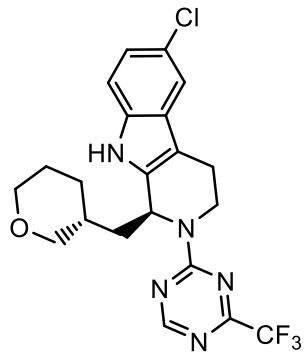
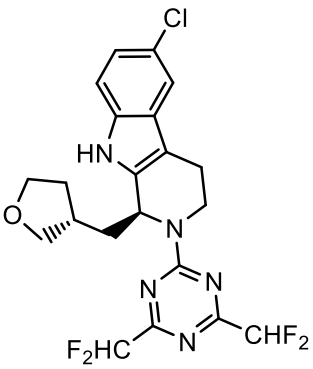
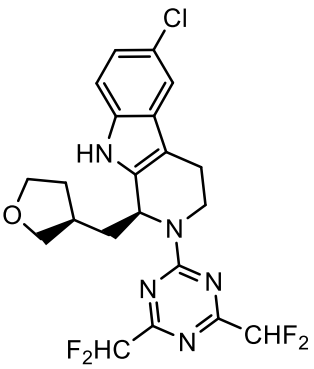
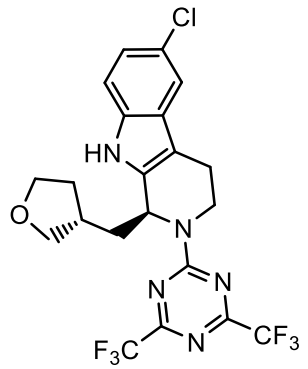
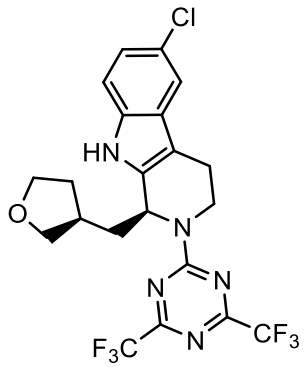
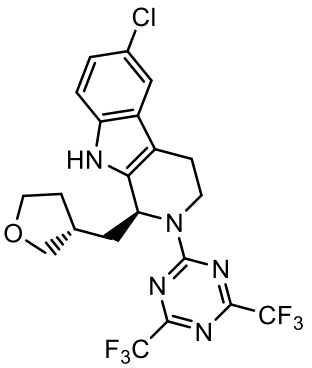
		
Comp. 15	**Comp. 16**	**Comp. 17**
		
Comp. 18	**Comp. 19**	**Comp. 20**
		
Comp. 21	**Comp. 22**	**Comp. 23**

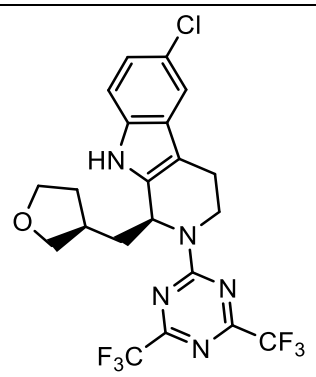
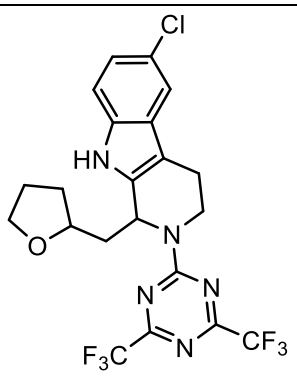
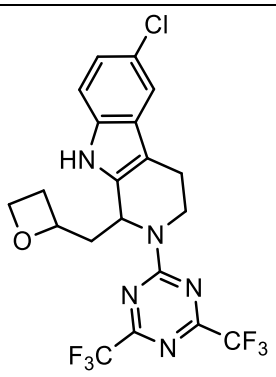
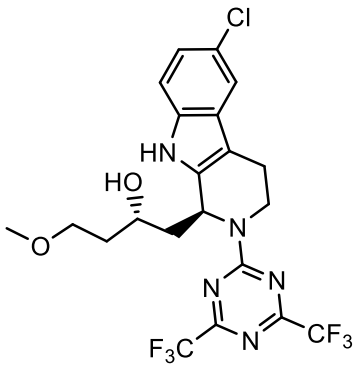
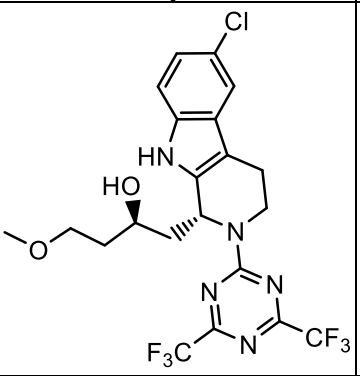
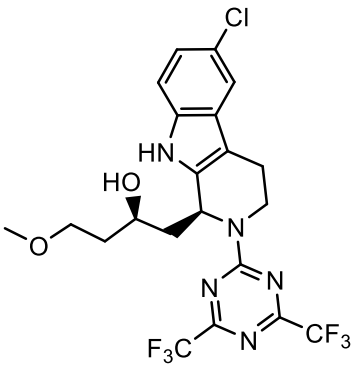
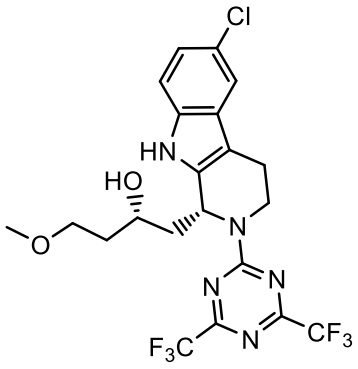
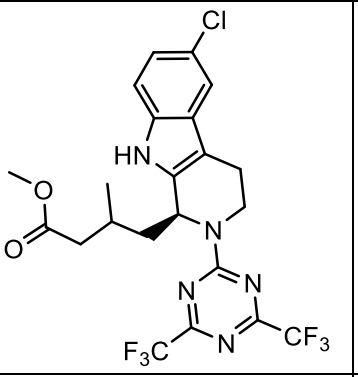
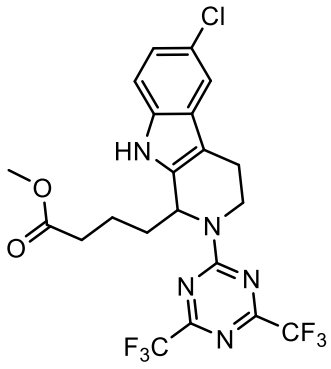
		
Comp. 24	**Comp. 25**	**Comp. 26**
		
Comp. 27	**Comp. 28**	**Comp. 29**
		
Comp. 30A	**Comp. 30B**	**Comp. 31A**

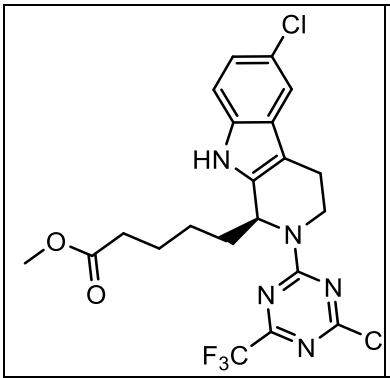
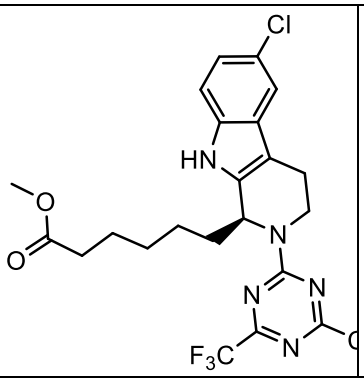
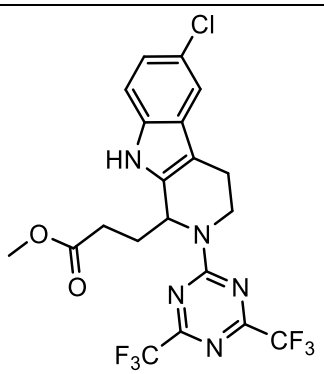
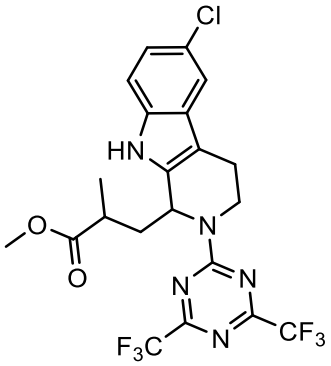
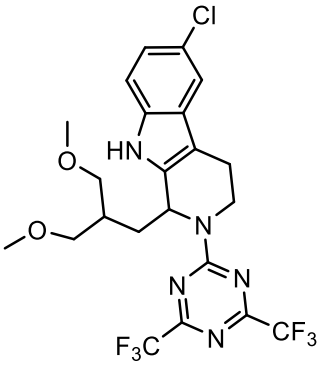
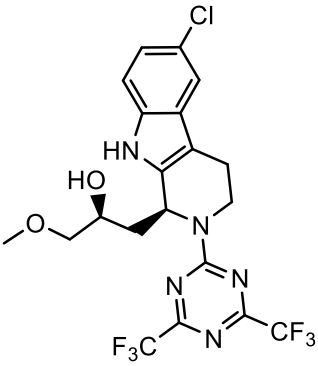
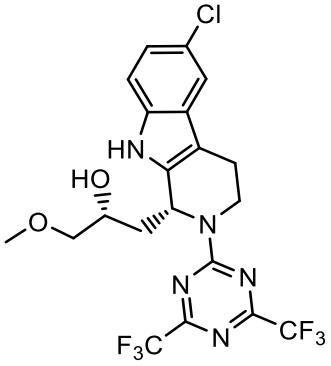
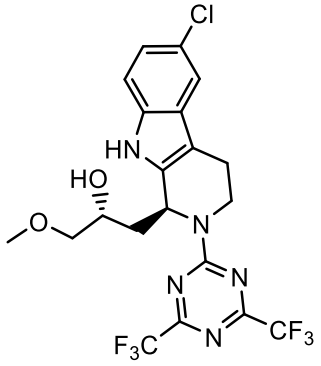
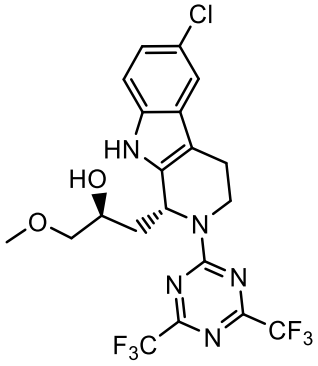
		
Comp. 31B	**Comp. 32**	**Comp. 33**
		
Comp. 34	**Comp. 35**	**Comp. 36**
		
Comp. 37	**Comp. 38**	**Comp. 39**

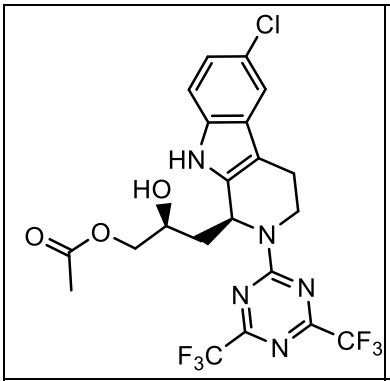
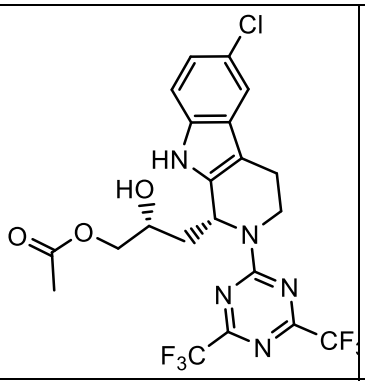
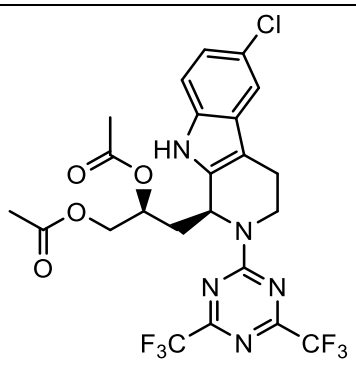
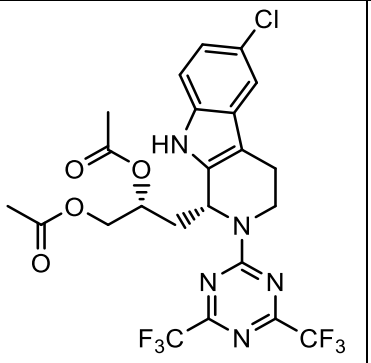
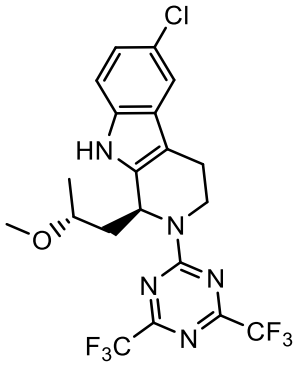
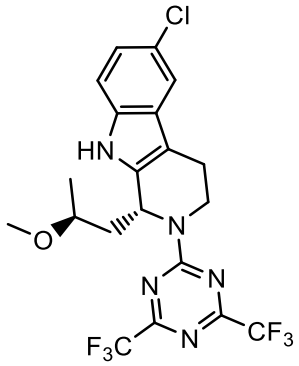
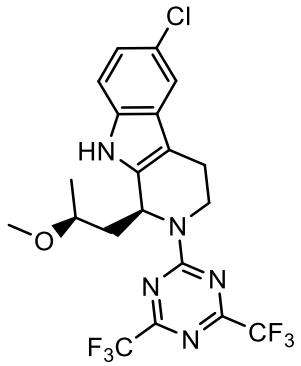
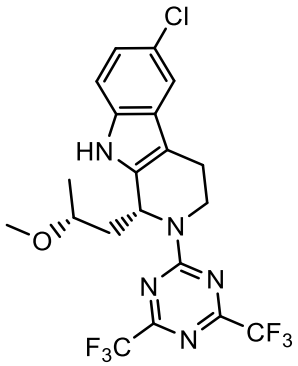
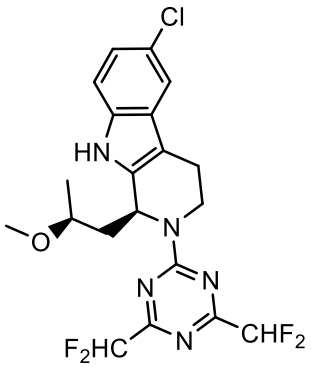
		
Comp. 40	**Comp. 41**	**Comp. 42**
		
Comp. 43	**Comp. 44**	**Comp. 45A**
		
Comp. 45B	**Comp. 46**	**Comp. 47A**

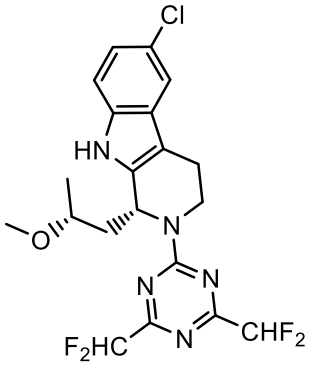
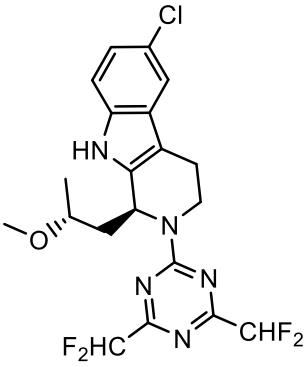
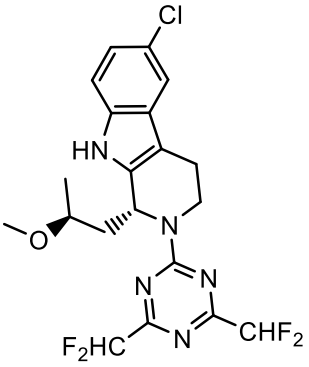
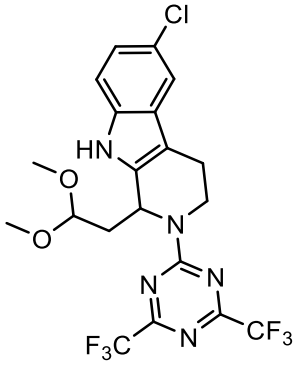
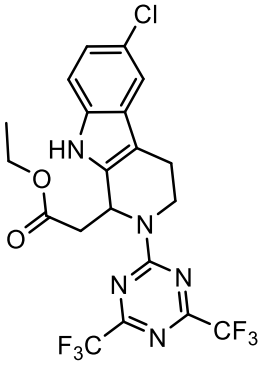
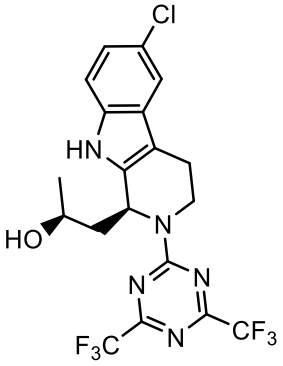
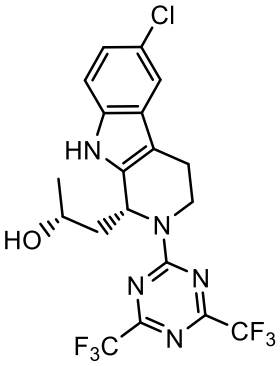
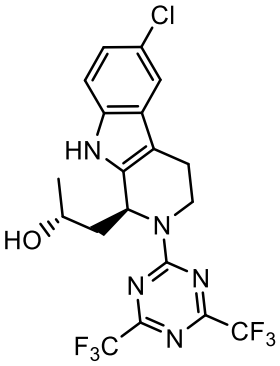
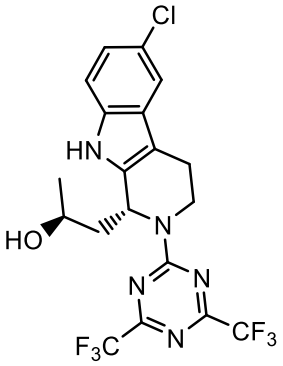
		
Comp. 47B	**Comp. 48**	**Comp. 49**
		
Comp. 50	**Comp. 51**	**Comp. 52**
		
Comp. 53	**Comp. 54**	**Comp. 55**

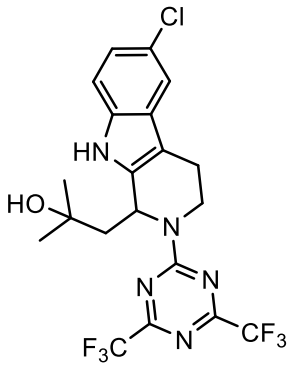
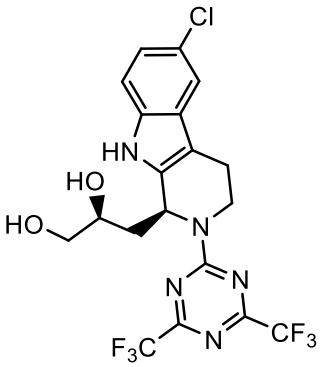
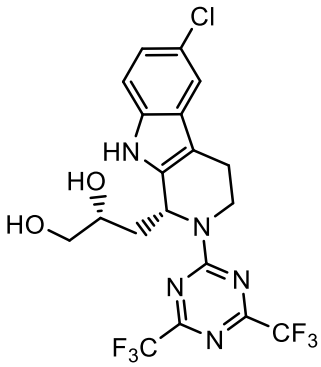
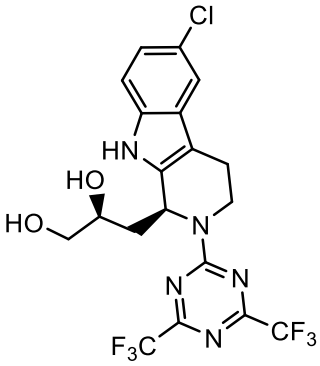
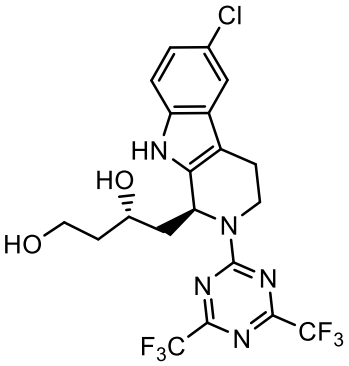
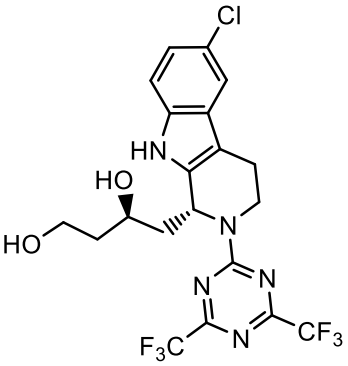
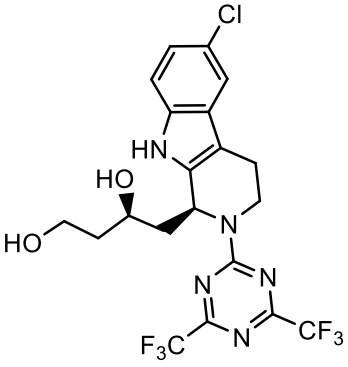
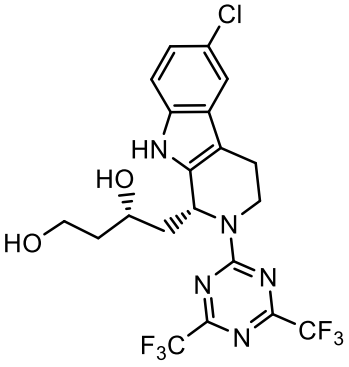
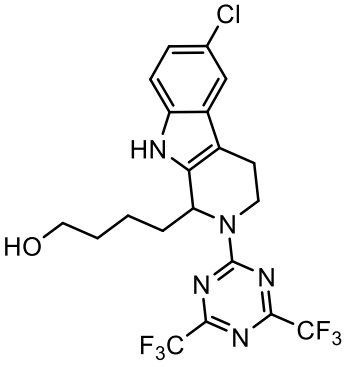
		
Comp. 56	**Comp. 57**	**Comp. 58**
		
Comp. 59	**Comp. 60**	**Comp. 61**
		
Comp. 62A	**Comp. 62B**	**Comp. 63**

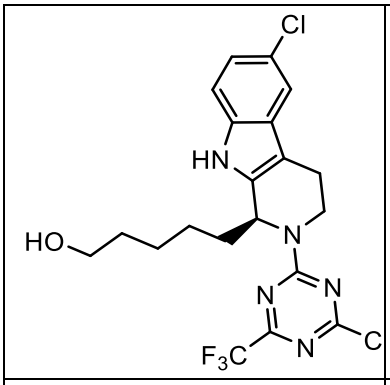
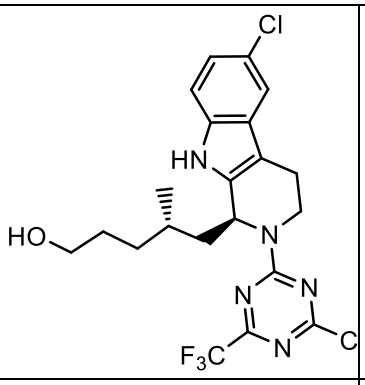
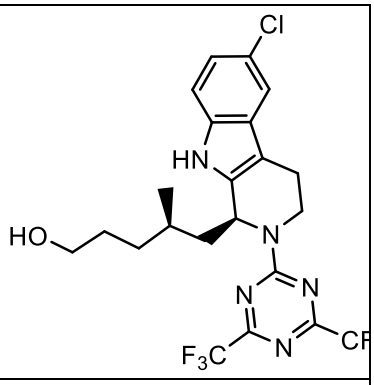
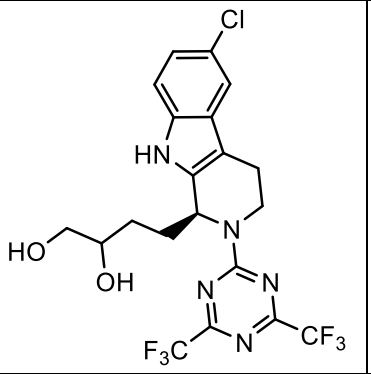
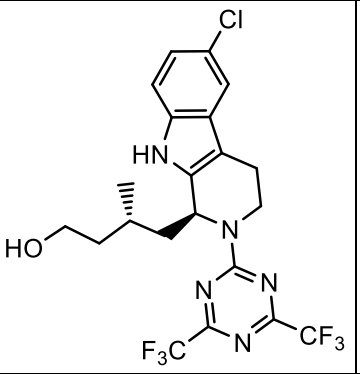
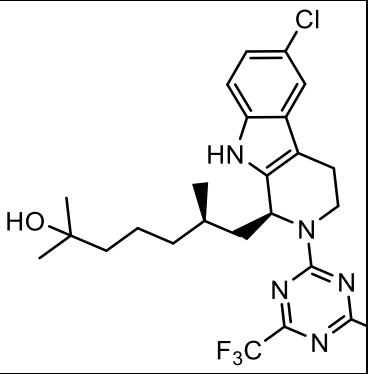
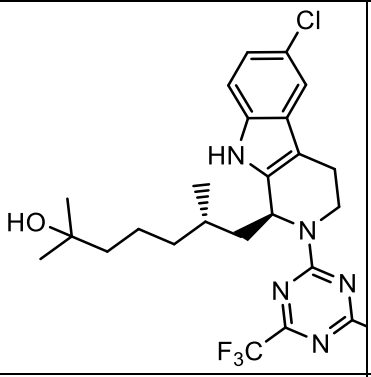
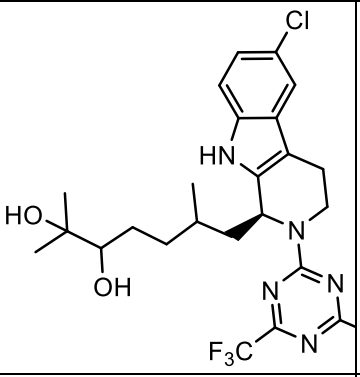
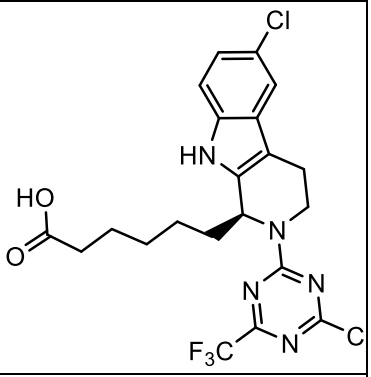
		
Comp. 64	**Comp. 65**	**Comp. 66**
		
Comp. 67A	**Comp. 67B**	**Comp. 68A**
		
Comp. 68B	**Comp. 69**	**Comp. 70**

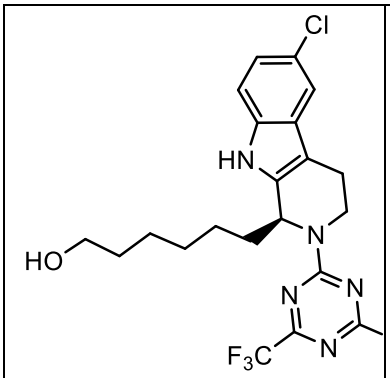
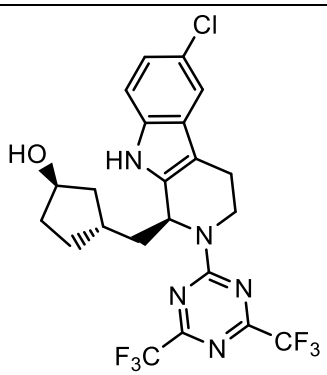
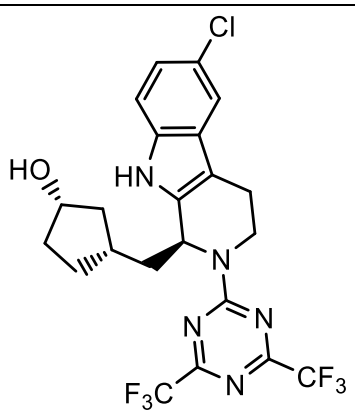
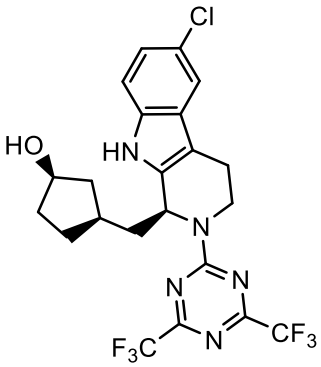
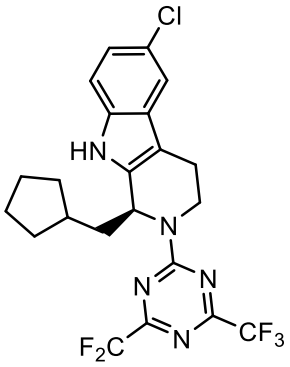
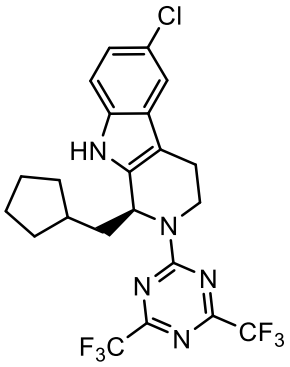
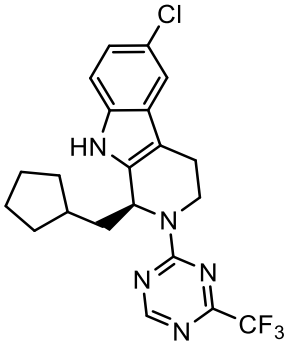
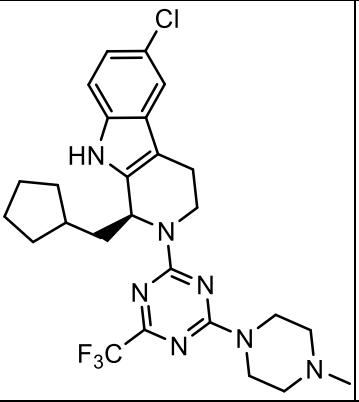
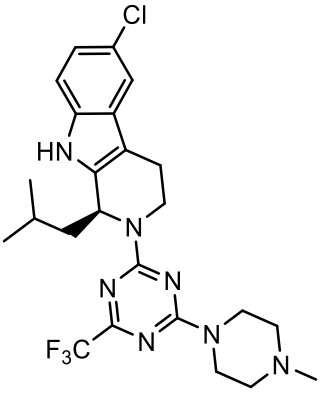
		
Comp. 71	**Comp. 72**	**Comp. 73**
		
Comp. 74	**Comp. 75**	**Comp. 76A**
		
Comp. 76B	**Comp. 77A**	**Comp. 77B**

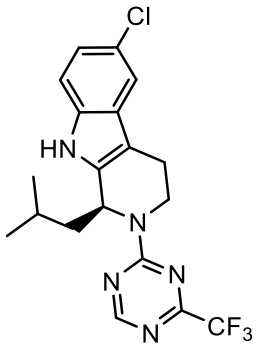
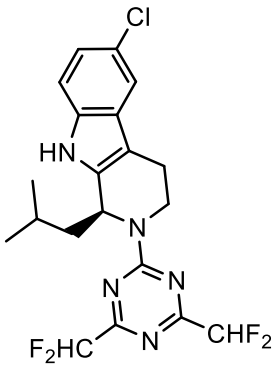
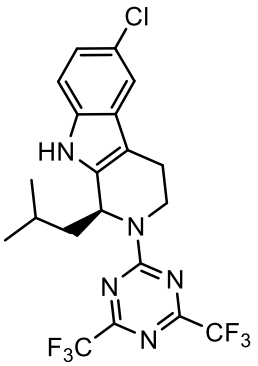
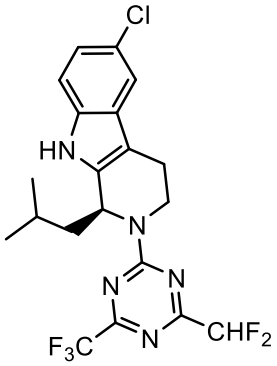
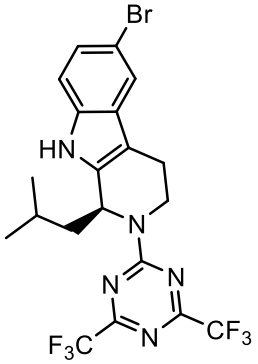
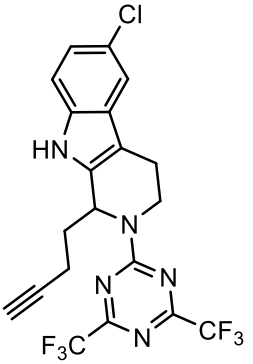
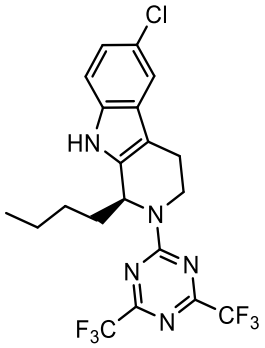
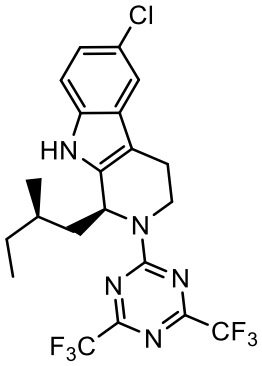
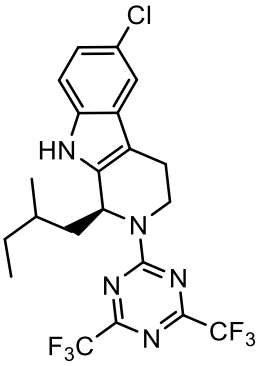
		
Comp. 78A	**Comp. 78B**	**Comp. 79A**
		
Comp. 79B	**Comp. 80A**	**Comp. 80B**
		
Comp. 81A	**Comp. 81B**	**Comp. 82A**

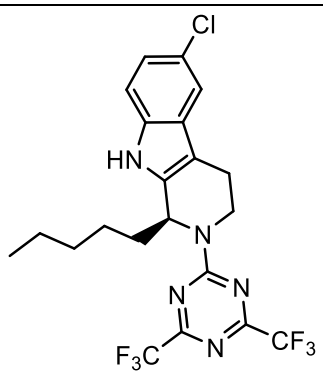
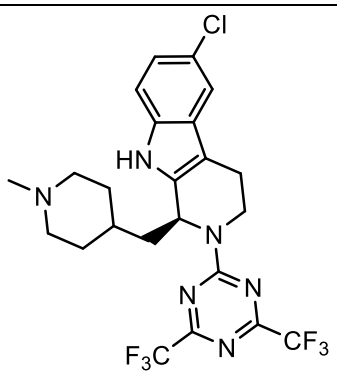
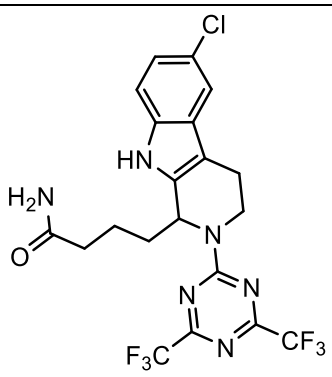
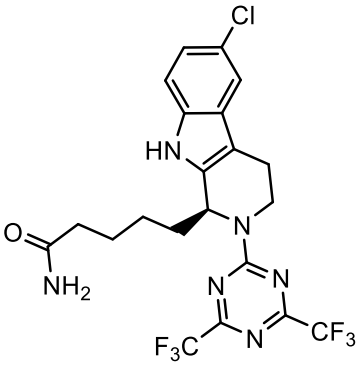
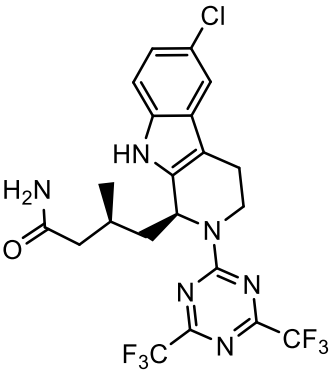
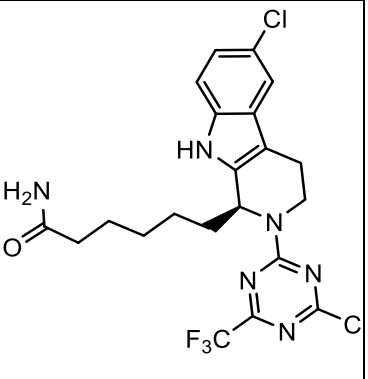
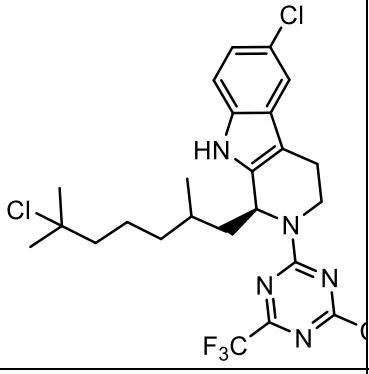
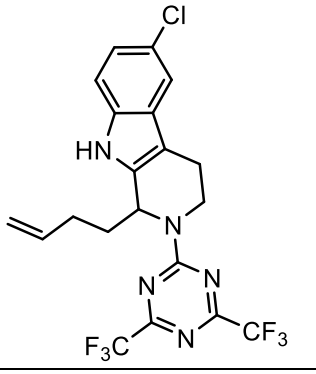
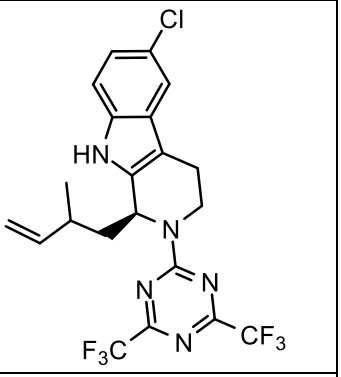
		
Comp. 82B	**Comp. 83A**	**Comp. 83B**
		
Comp. 84	**Comp. 85**	**Comp. 86A**
		
Comp. 86B	**Comp. 87A**	**Comp. 87B**

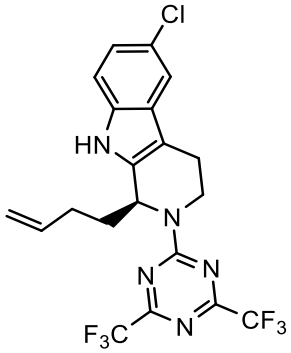
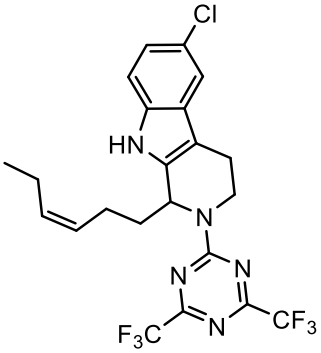
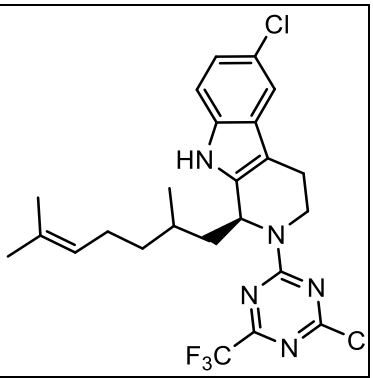
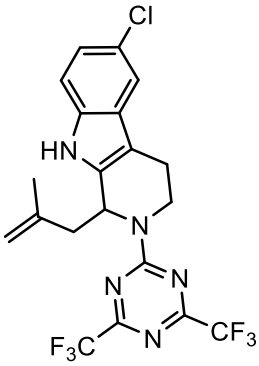
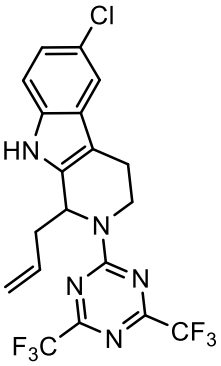
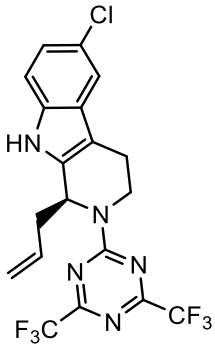
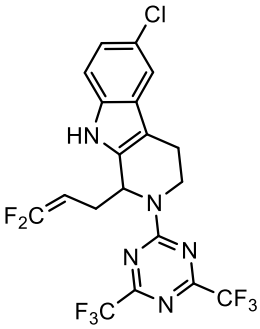
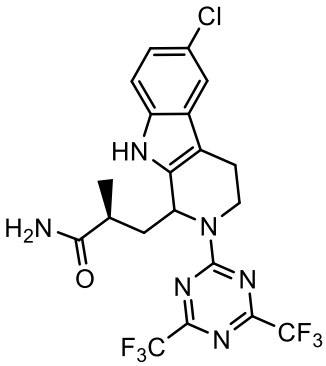
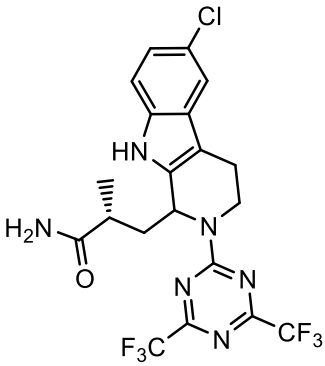
		
Comp. 88	**Comp. 89A**	**Comp. 89B**
		
Comp. 90	**Comp. 92A**	**Comp. 92B**
		
Comp. 93A	**Comp. 93B**	**Comp. 94**

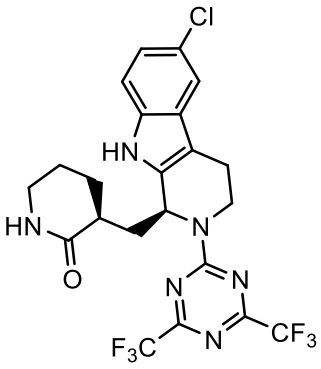
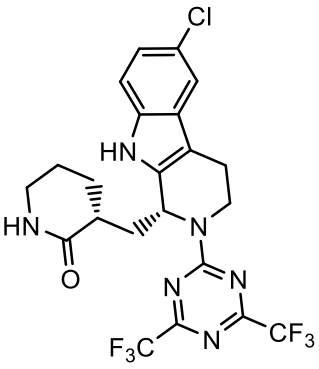
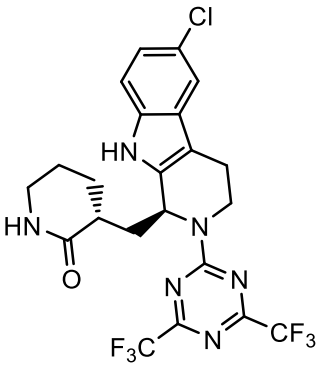
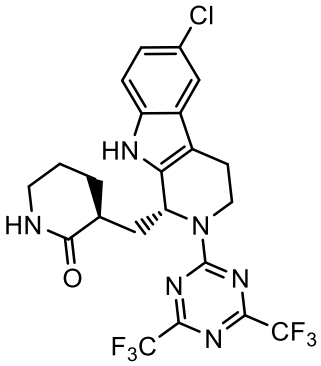
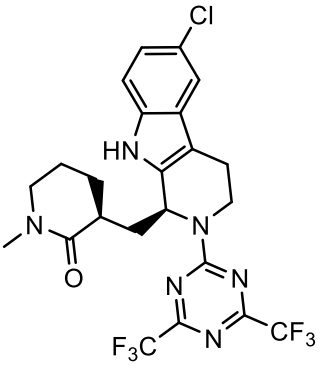
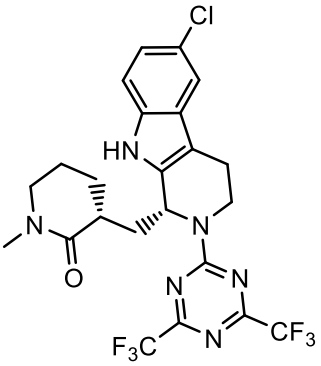
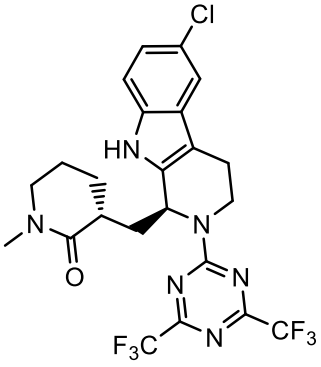
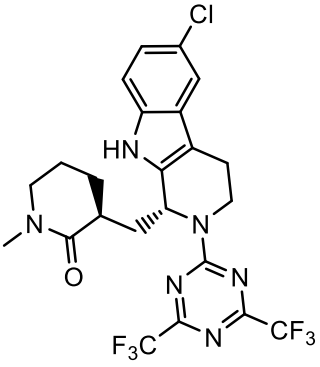
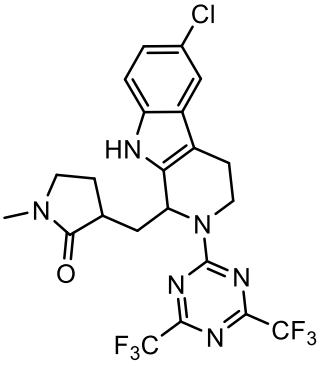
		
Comp. 95	**Comp. 96**	**Comp. 97**
		
Comp. 98	**Comp. 99**	**Comp. 100**
		
Comp. 101	**Comp. 102**	**Comp. 103**

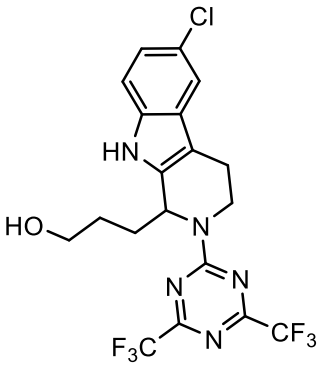
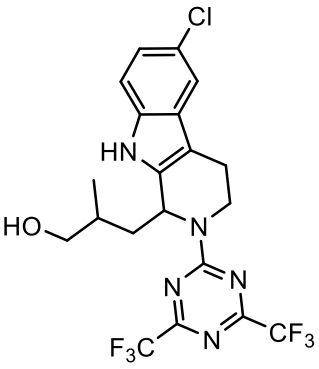
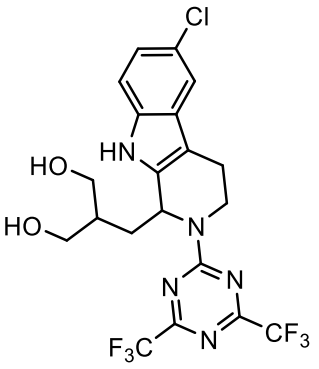
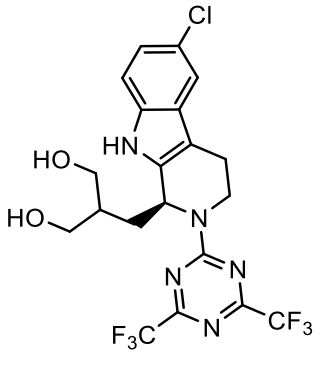
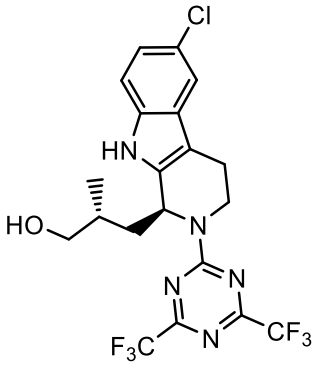
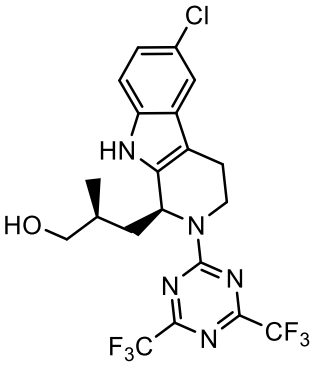
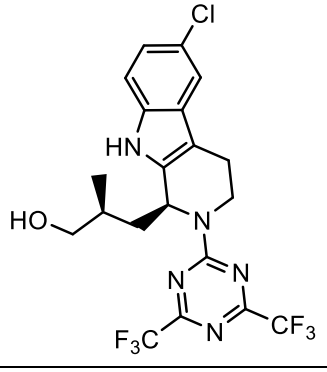
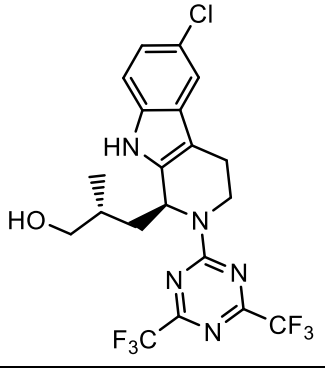
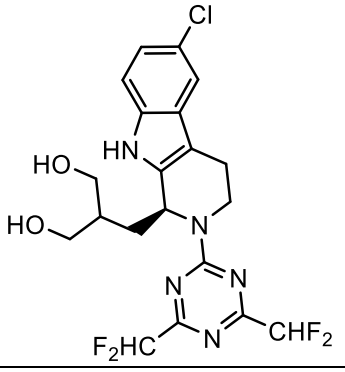
		
Comp. 104	**Comp. 105**	**Comp. 106**
		
Comp. 107	**Comp. 108**	**Comp. 109**
		
Comp. 110	**Comp. 111**	**Comp. 112**

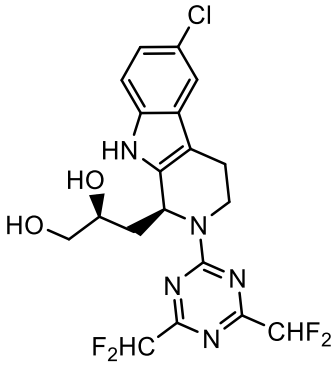
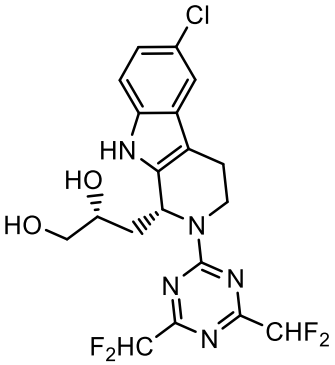
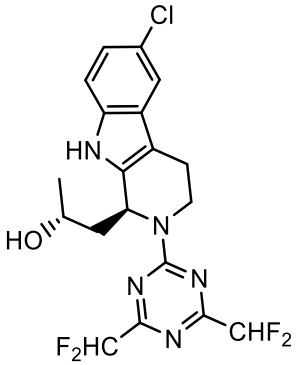
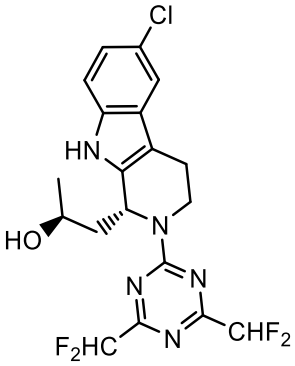
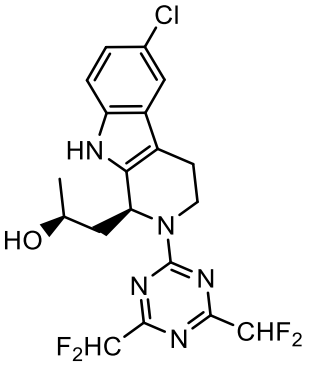
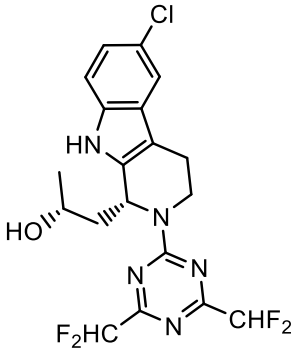
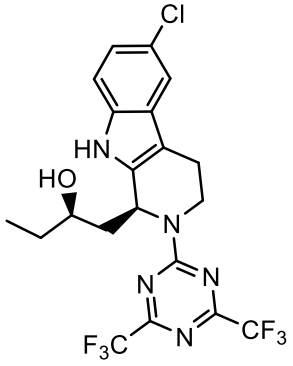
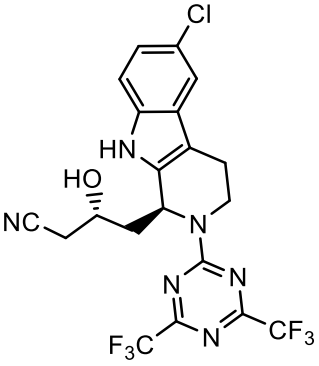
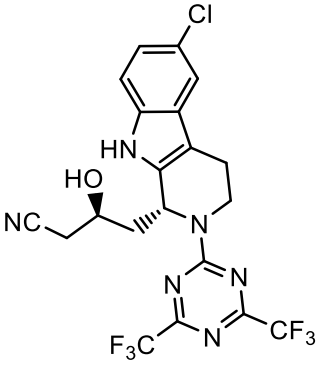
		
Comp. 113	**Comp. 114**	**Comp. 115**
		
Comp. 116	**Comp. 117**	**Comp. 118**
		
Comp. 119	**Comp. 120**	**Comp. 121**

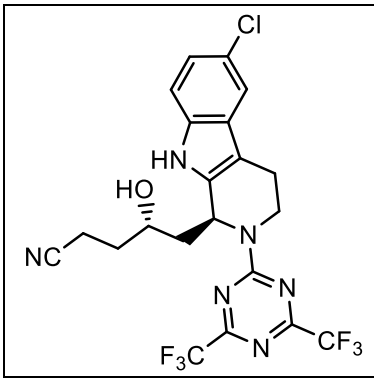
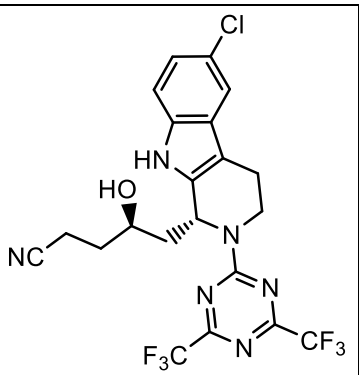
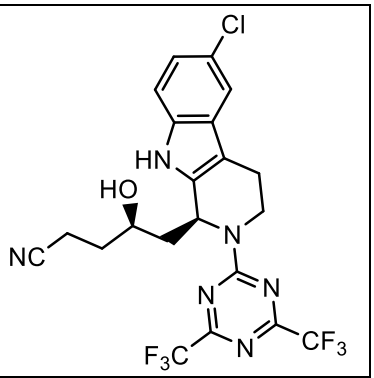
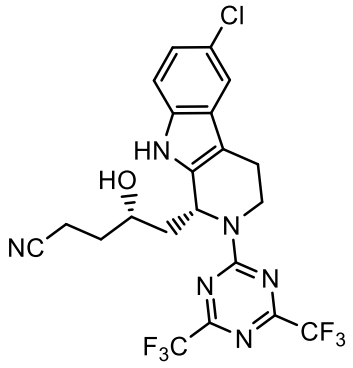
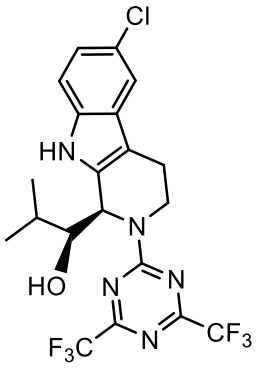
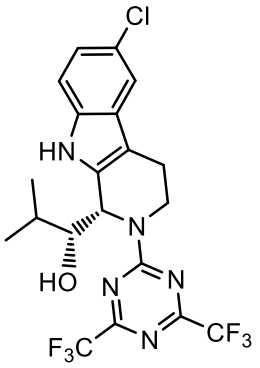
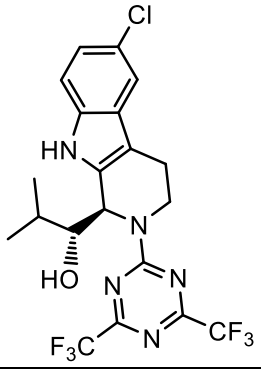
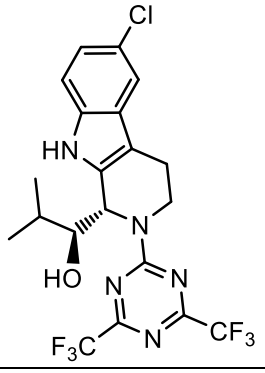
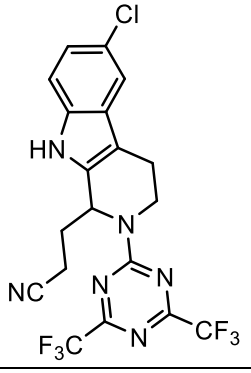
		
Comp. 122	**Comp. 123**	**Comp. 124**
		
Comp. 125	**Comp. 126**	**Comp. 127**
		
Comp. 128	**Comp. 129**	**Comp. 130**

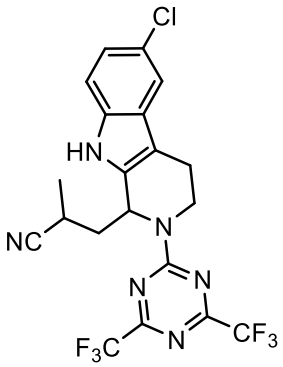
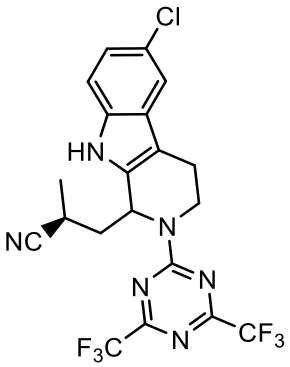
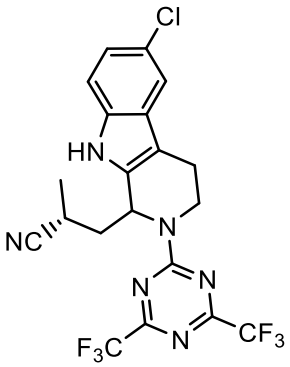
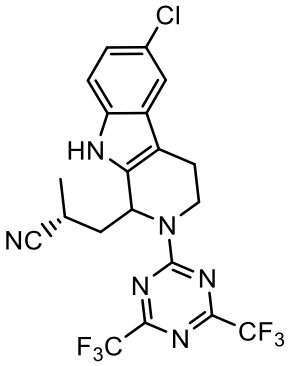
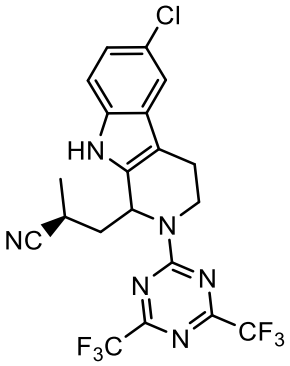
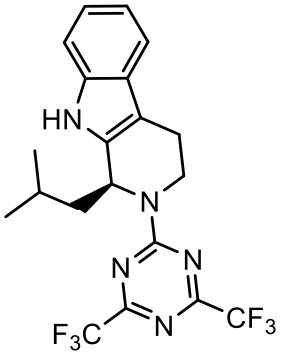
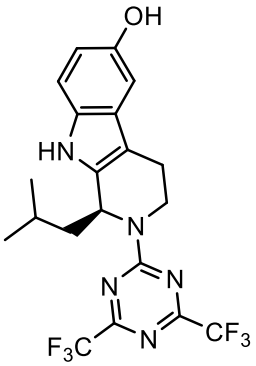
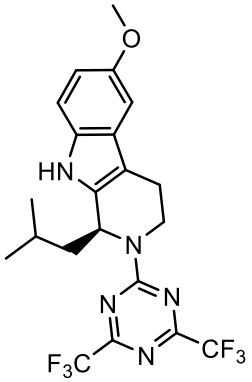
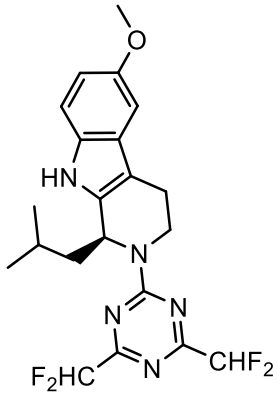
		
Comp. 131	**Comp. 132**	**Comp. 133**
		
Comp. 134	**Comp. 135**	**Comp. 136**
		
Comp. 137	**Comp. 138A**	**Comp. 138B**

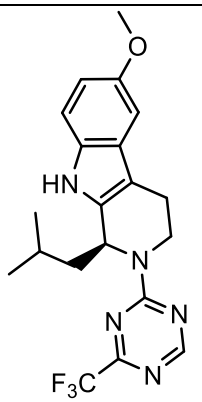
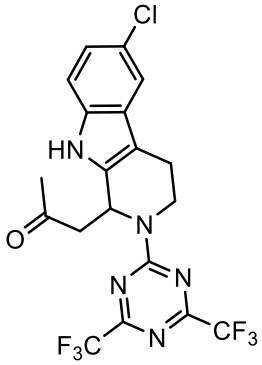
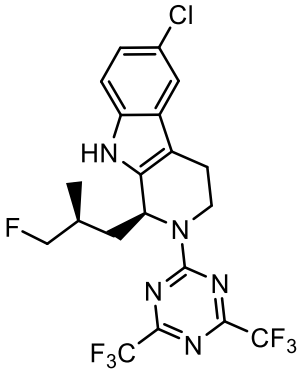
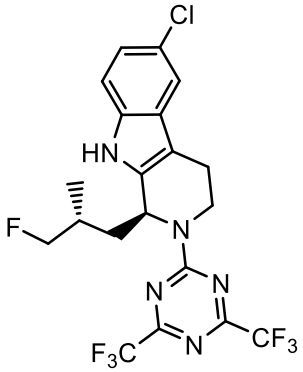
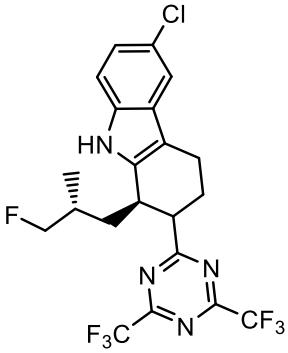
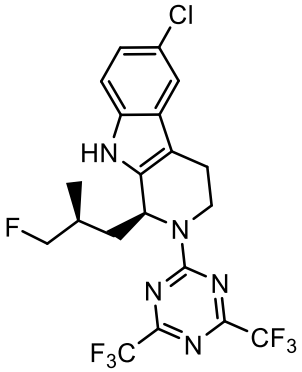
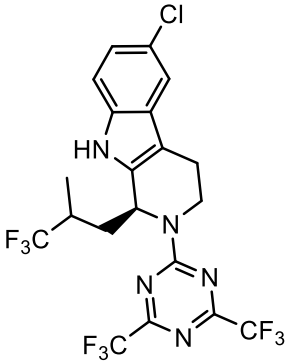
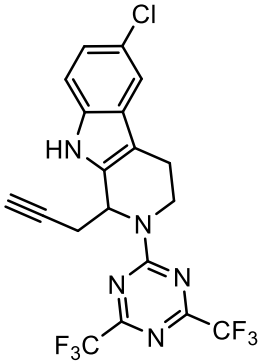
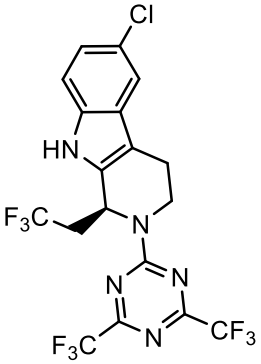
		
Comp. 139A	**Comp. 139B**	**Comp. 139C**
		
Comp. 139D	**Comp. 140A**	**Comp. 140B**
		
Comp. 140C	**Comp. 140D**	**Comp. 141**

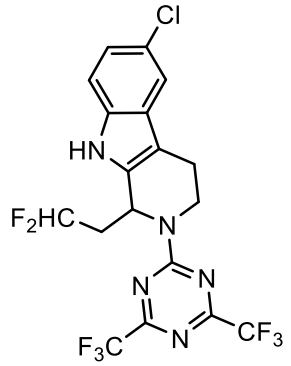
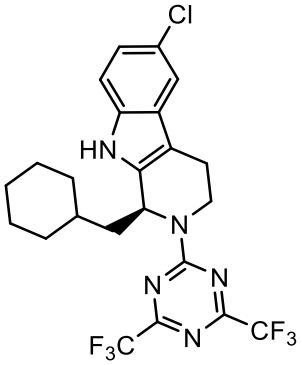
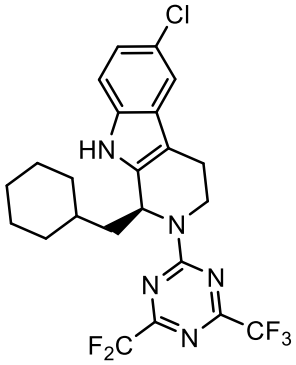
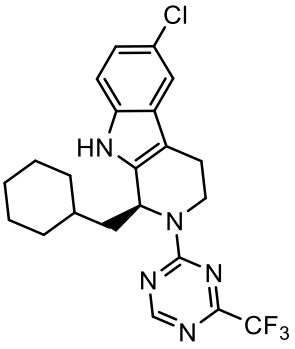
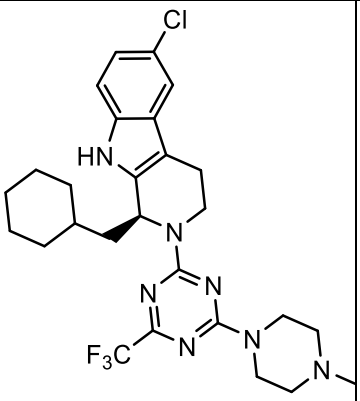
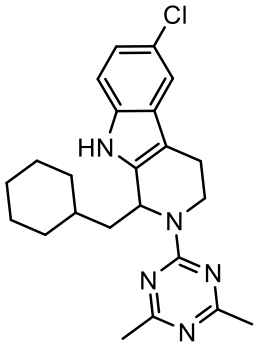
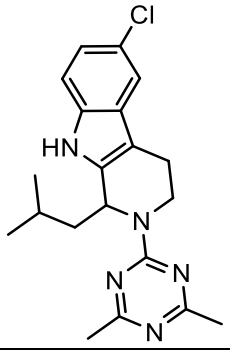
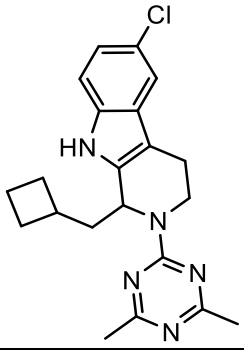
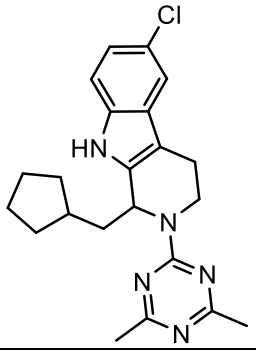
		
Comp. 144	**Comp. 145**	**Comp. 146**
		
Comp. 147	**Comp. 148A**	**Comp. 148B**
		
Comp. 149A	**Comp. 149B**	**Comp. 150**

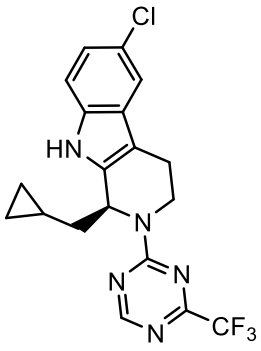
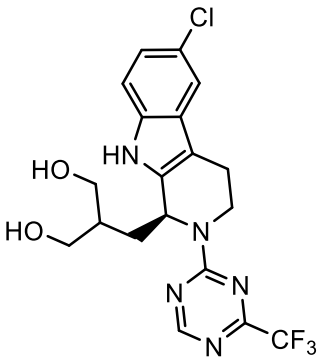
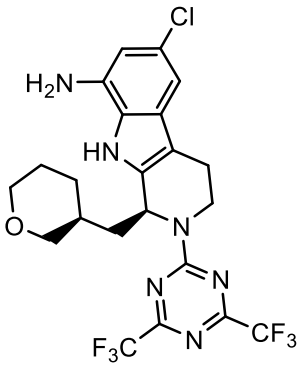
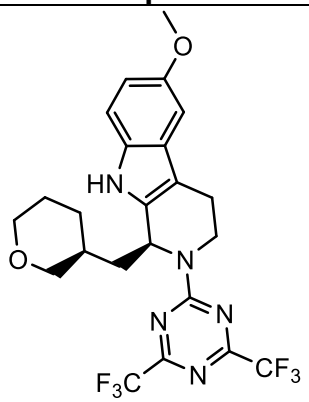
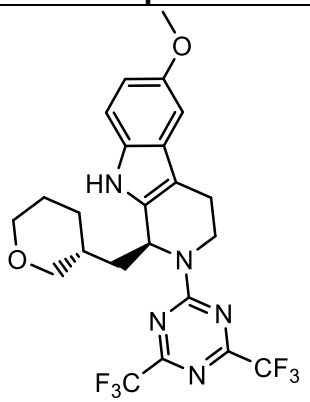
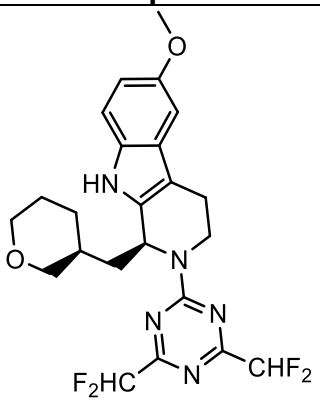
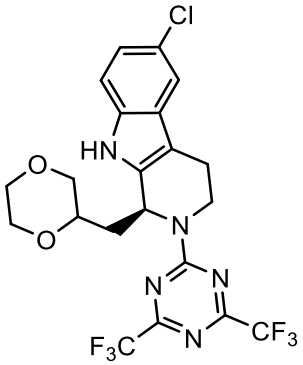
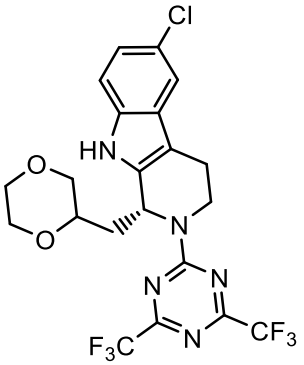
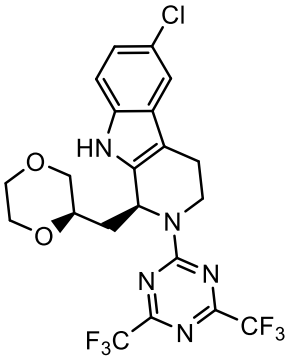
		
Comp. 151A	**Comp. 151B**	**Comp. 152A**
		
Comp. 152B	**Comp. 153A**	**Comp. 153B**
		
Comp. 154	**Comp. 155A**	**Comp. 155B**

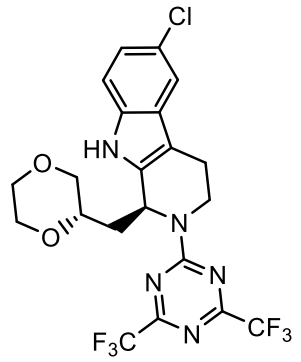
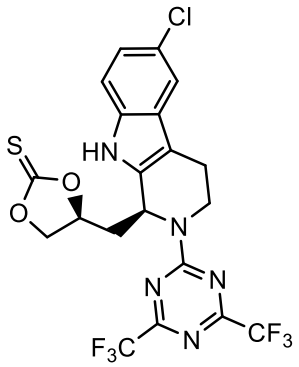
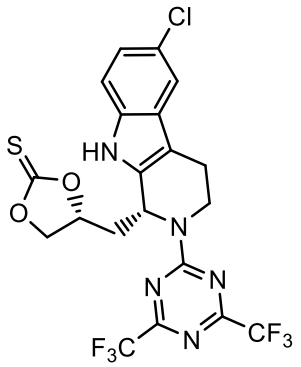
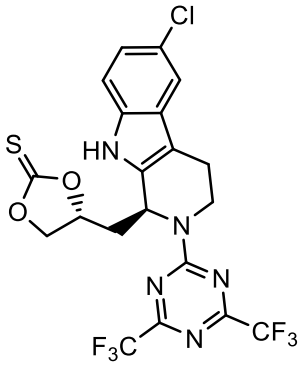
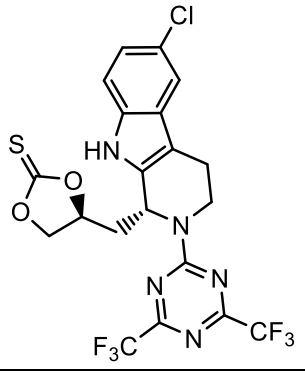
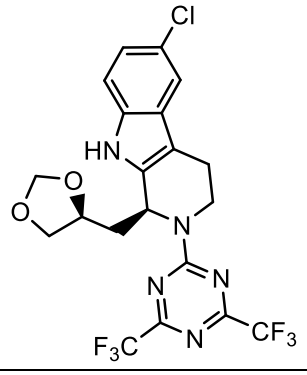
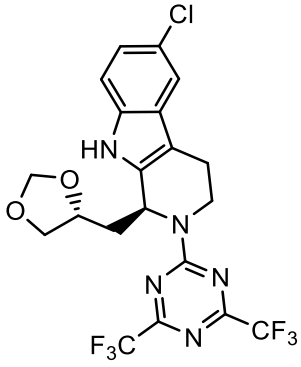
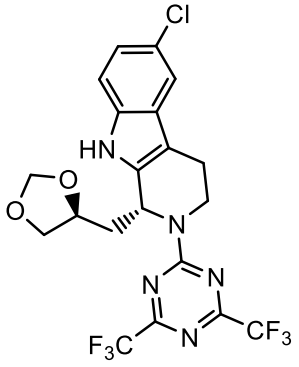
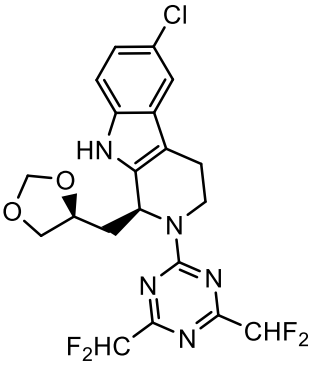
		
Comp. 156A	**Comp. 156B**	**Comp. 157A**
		
Comp. 157B	**Comp. 158A**	**Comp. 158B**
		
Comp. 159A	**Comp. 159B**	**Comp. 160**

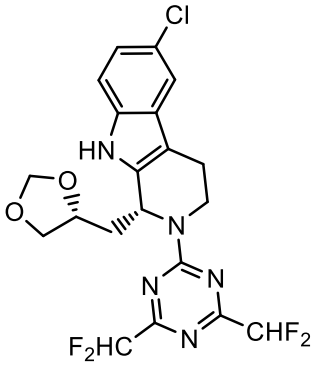
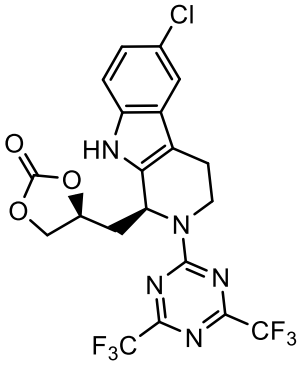
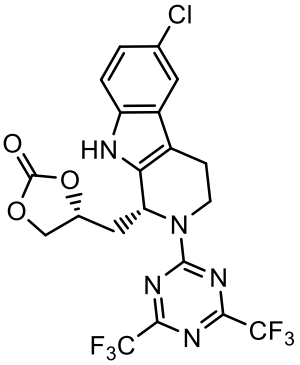
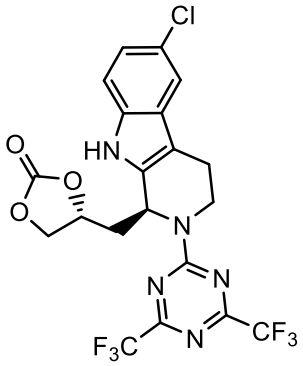
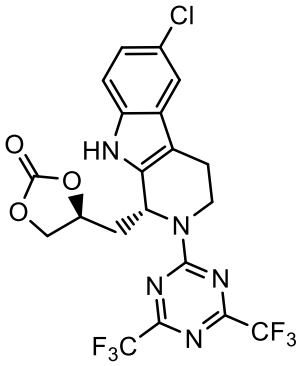
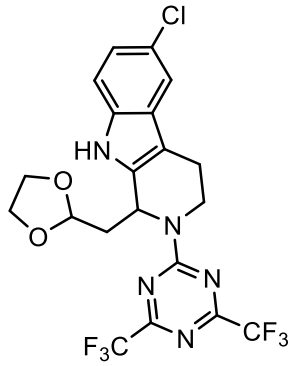
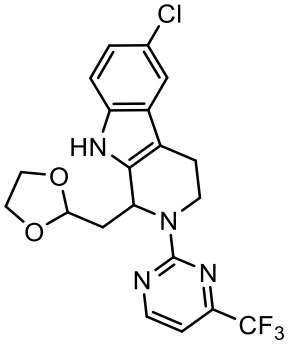
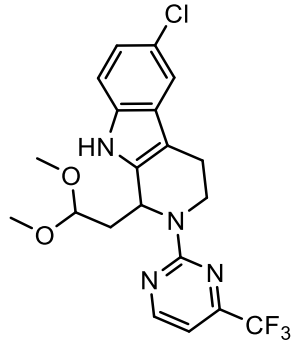
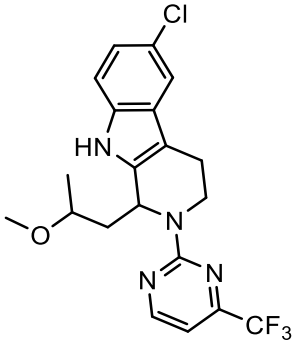
		
Comp. 161	**Comp. 162A**	**Comp. 162B**
		
Comp. 163A	**Comp. 163B**	**Comp. 164**
		
Comp. 165	**Comp. 166**	**Comp. 167**

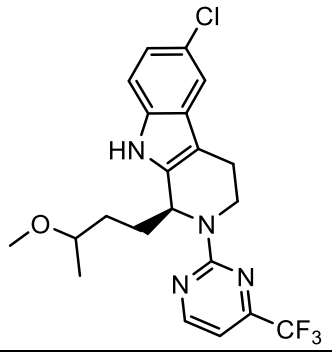
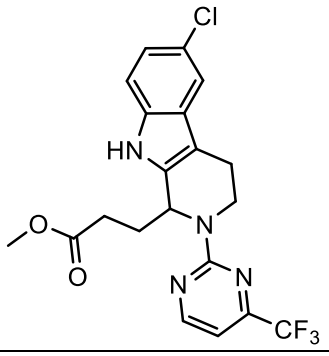
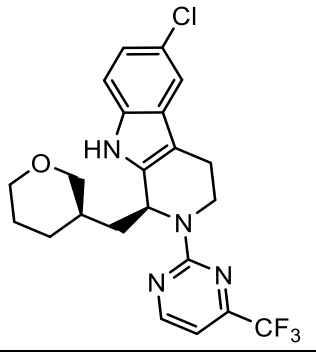
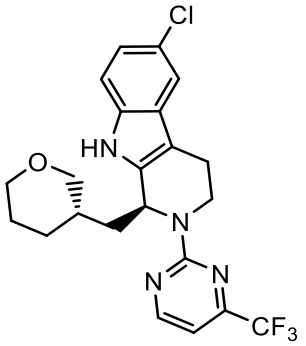
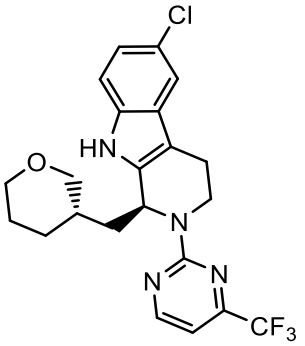
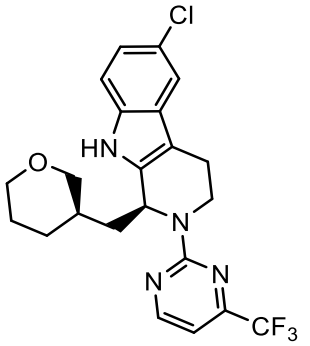
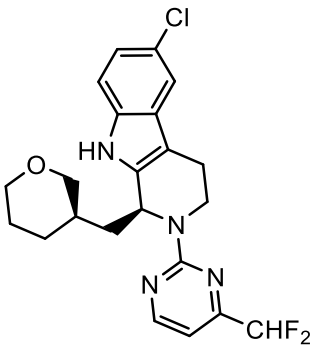
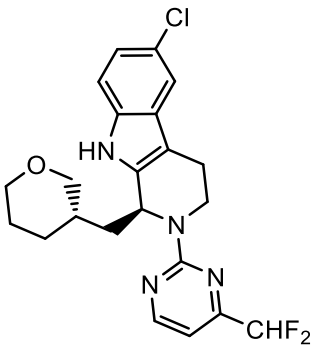
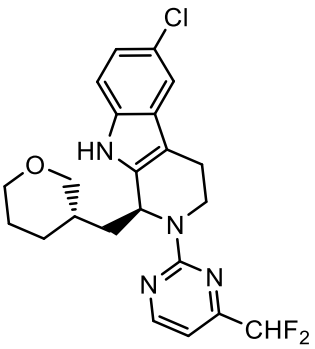
		
Comp. 168	**Comp. 169**	**Comp. 170A**
		
Comp. 170B	**Comp. 171A**	**Comp. 171B**
		
Comp. 172	**Comp. 173**	**Comp. 174**

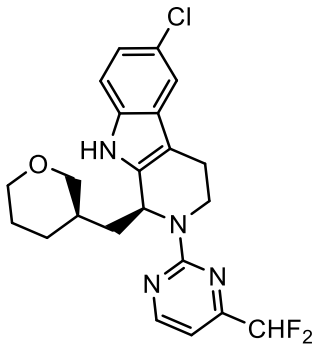
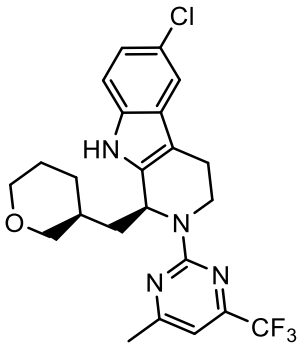
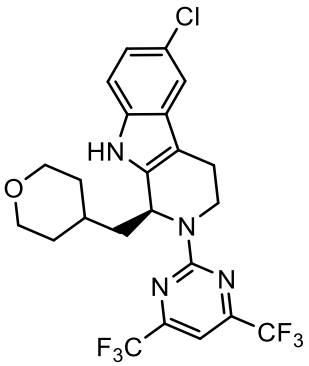
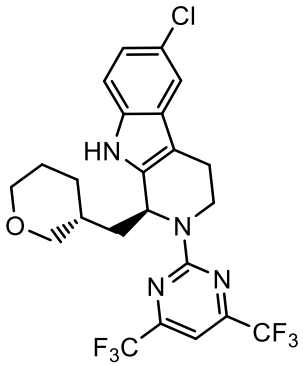
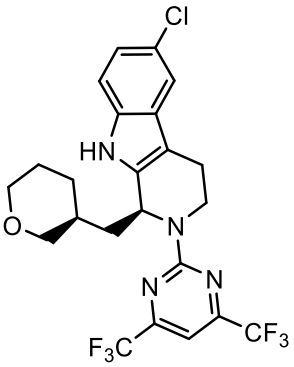
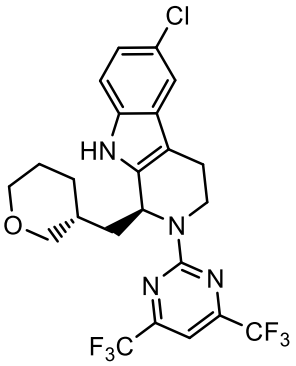
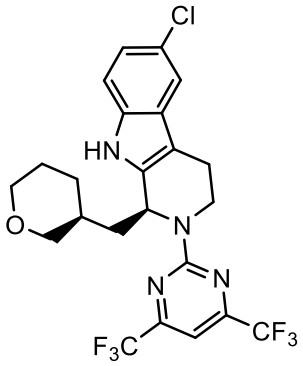
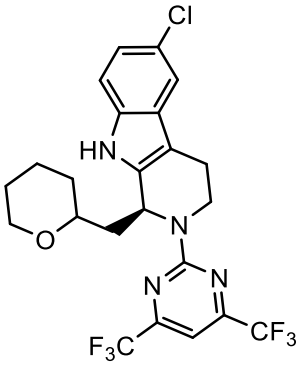
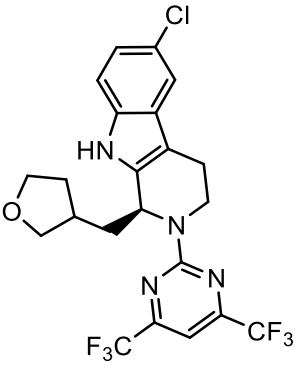
		
Comp. 175	**Comp. 176**	**Comp. 177**
		
Comp. 178	**Comp. 179**	**Comp. 180**
		
Comp. 181	**Comp. 182**	**Comp. 183**

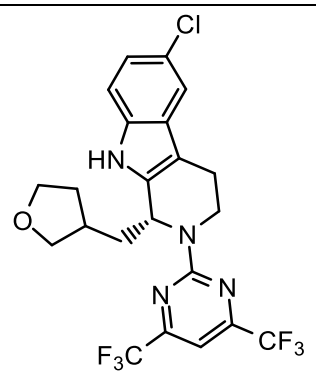
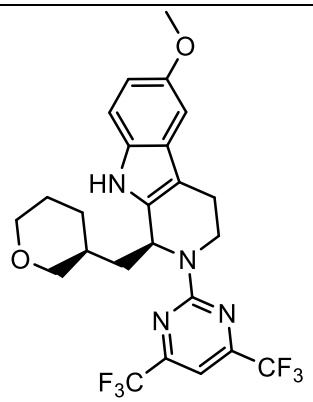
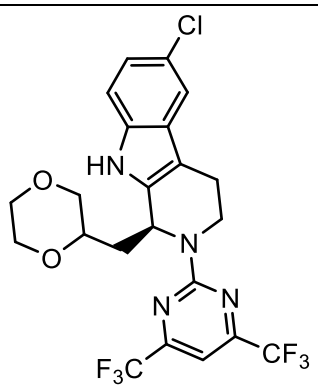
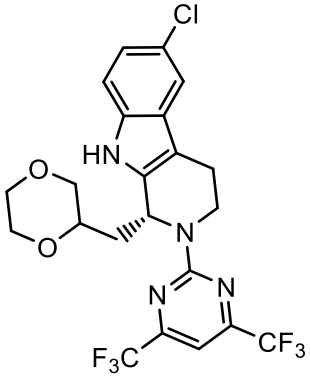
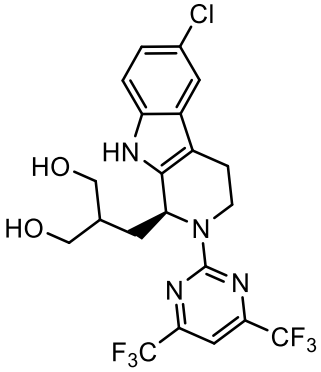
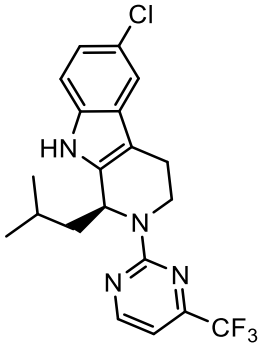
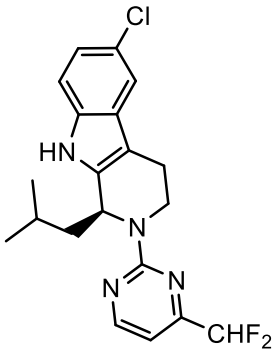
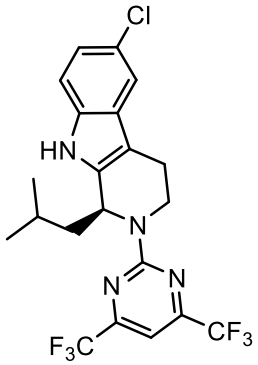
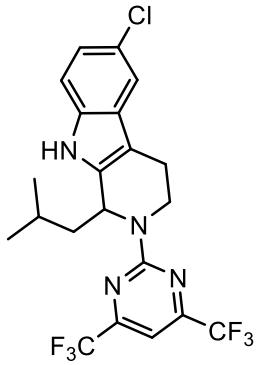
		
Comp. 184	**Comp. 185**	**Comp. 187**
		
Comp. 188	**Comp. 189**	**Comp. 190**
		
Comp. 191A	**Comp. 191B**	**Comp. 192**

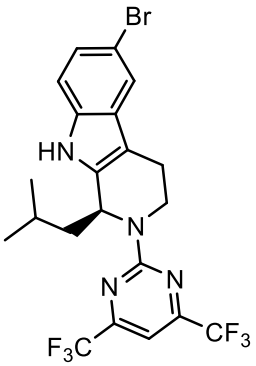
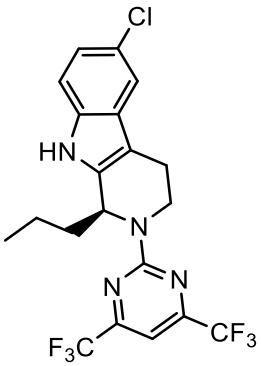
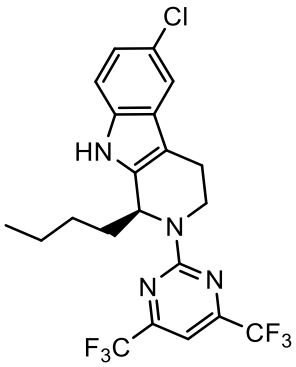
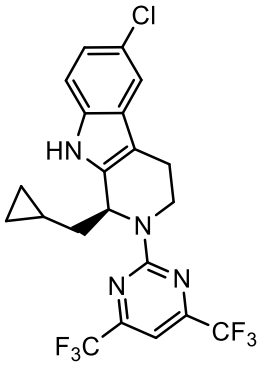
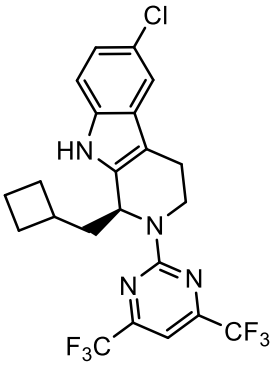
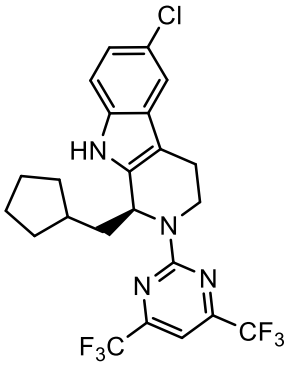
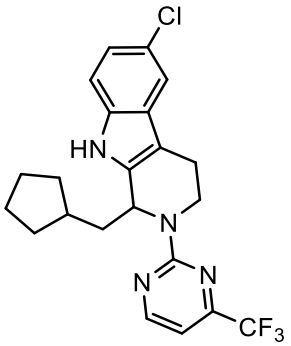
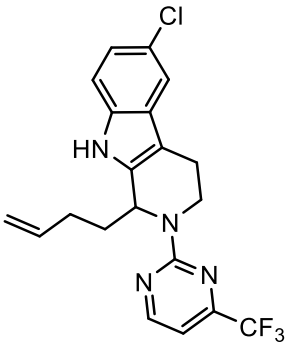
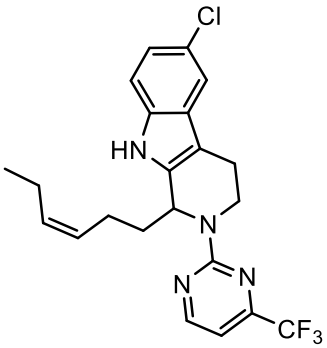
		
Comp. 193	**Comp. 194A**	**Comp. 194B**
		
Comp. 195A	**Comp. 195B**	**Comp. 196**
		
Comp. 197A	**Comp. 197B**	**Comp. 198A**

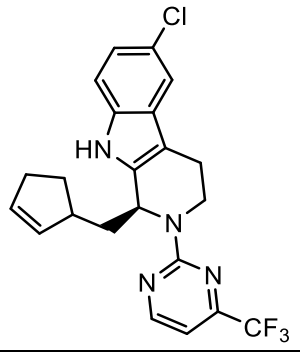
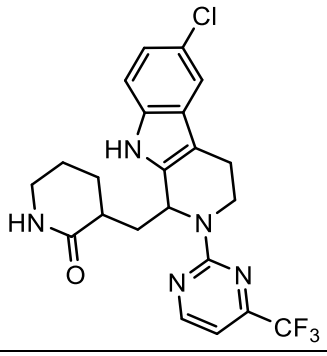
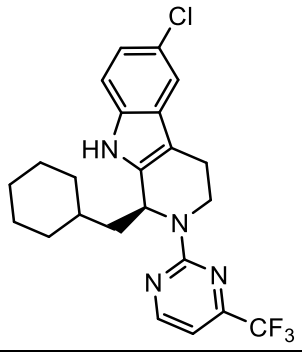
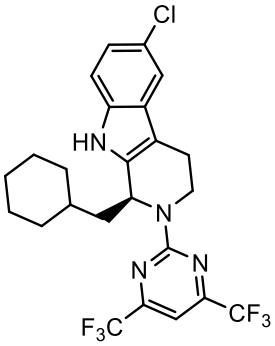
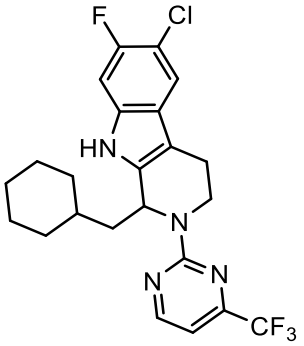
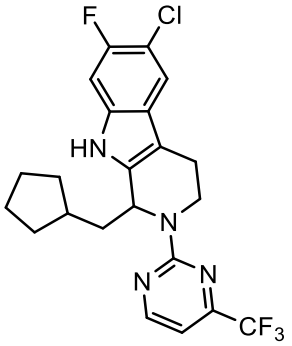
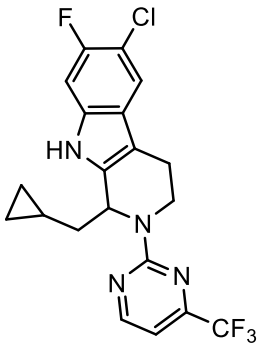
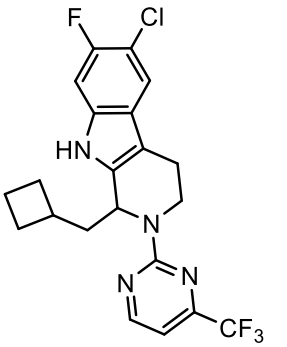
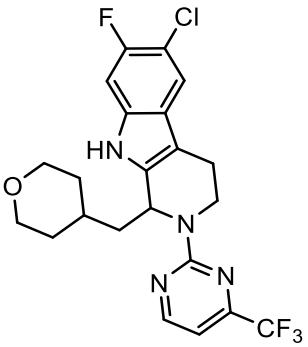
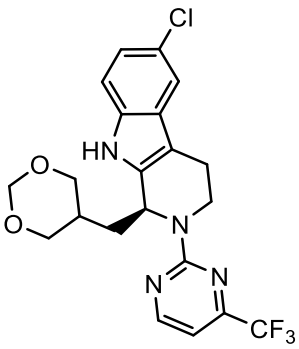
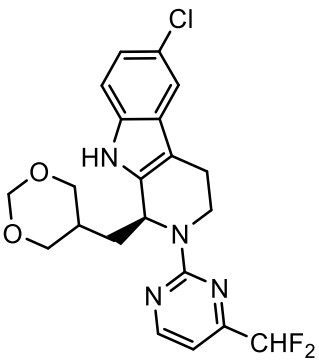
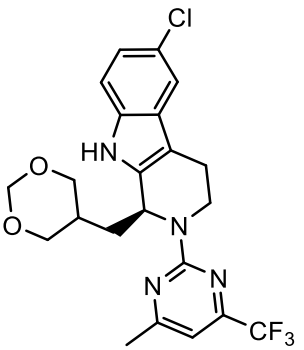
		
Comp. 198B	**Comp. 199A**	**Comp. 199B**
		
Comp. 200A	**Comp. 200B**	**Comp. 201**
		
Comp. 202	**Comp. 203**	**Comp. 204**

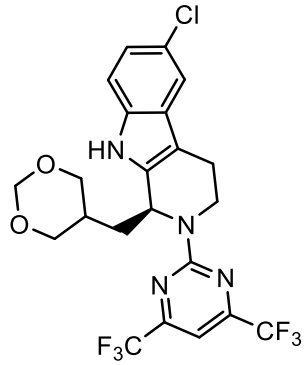
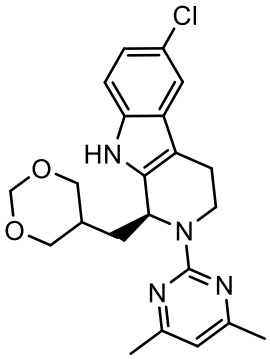
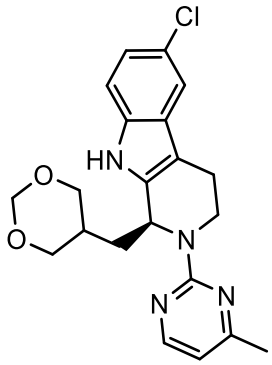
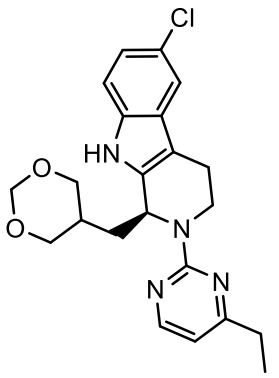
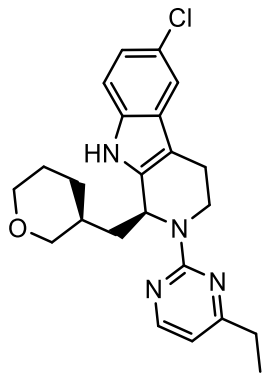
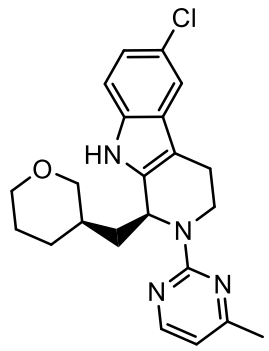
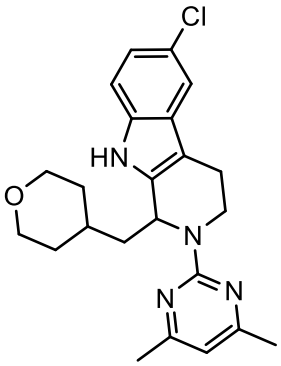
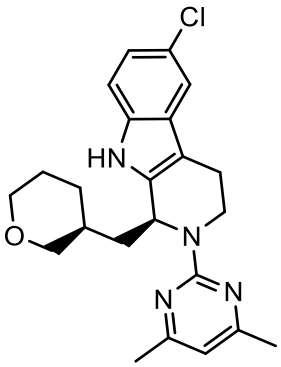
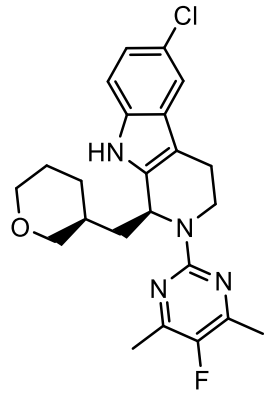
		
Comp. 205	**Comp. 206**	**Comp. 207A**
		
Comp. 207B	**Comp. 208A**	**Comp. 208B**
		
Comp. 209A	**Comp. 209B**	**Comp. 210A**

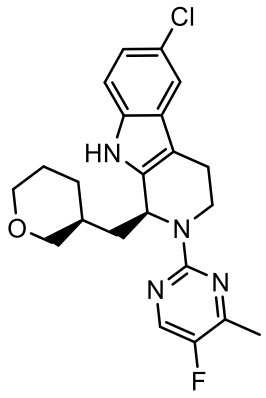
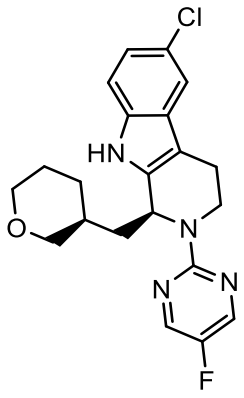
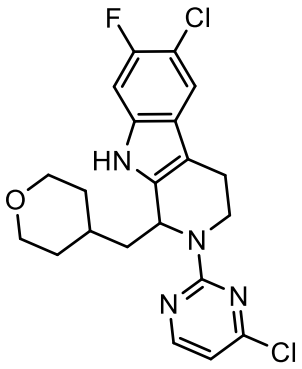
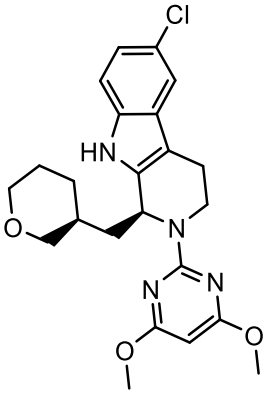
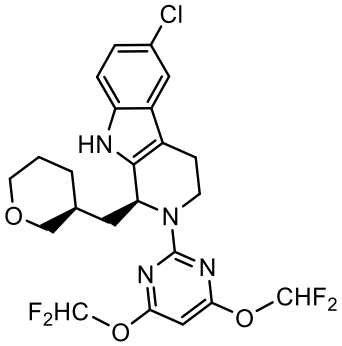
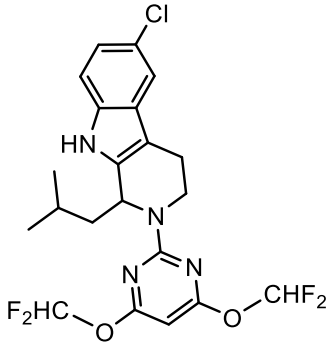
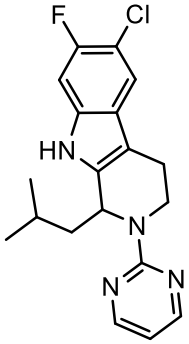
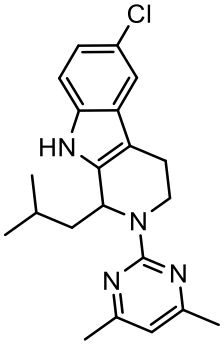
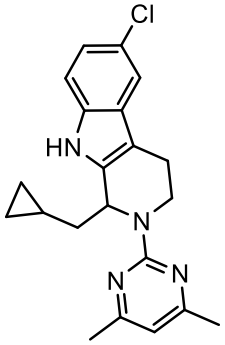
		
Comp. 210B	**Comp. 211**	**Comp. 212**
		
Comp. 213A	**Comp. 213B**	**Comp. 214**
		
Comp. 215	**Comp. 216**	**Comp. 217A**

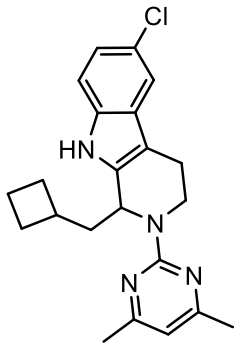
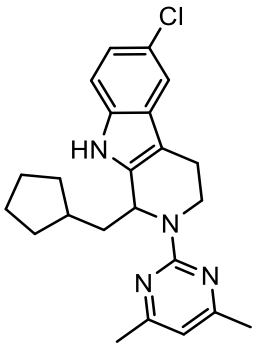
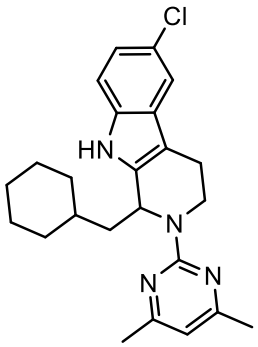
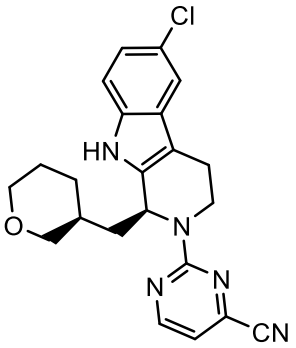
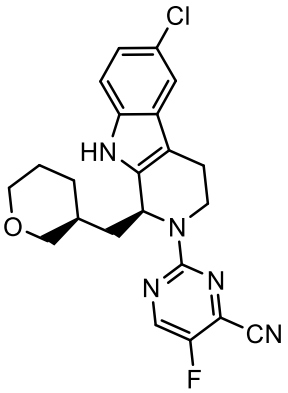
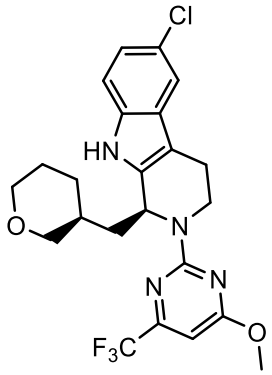
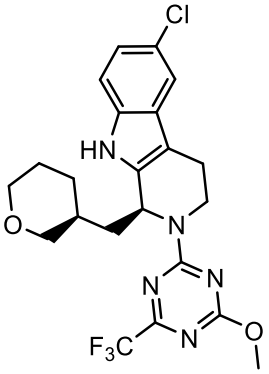
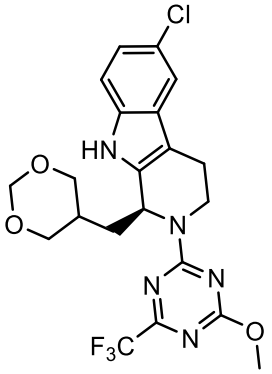
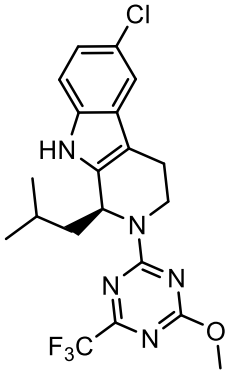
		
Comp. 217B	**Comp. 218**	**Comp. 219A**
		
Comp. 219B	**Comp. 220**	**Comp. 221**
		
Comp. 222	**Comp. 223**	**Comp. 224**

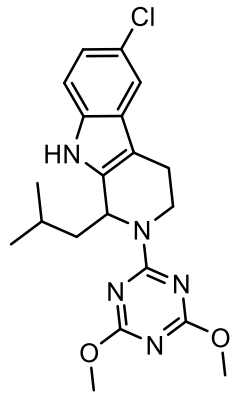
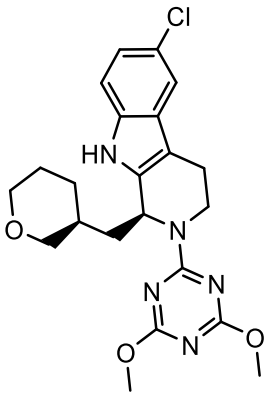
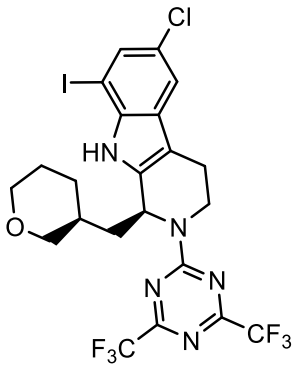
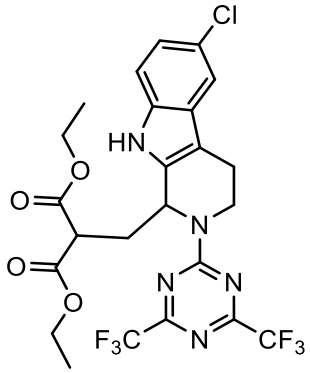
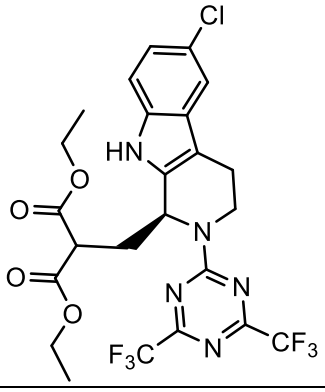
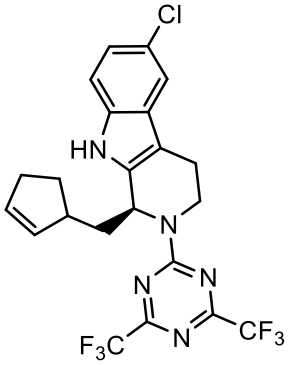
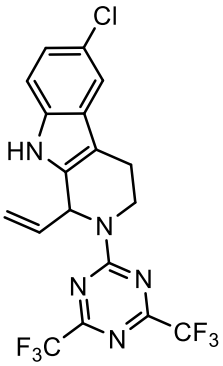
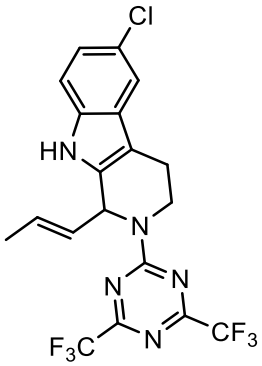
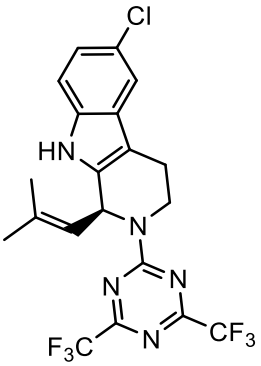
		
Comp. 225	**Comp. 226**	**Comp. 227**
		
Comp. 228	**Comp. 229**	**Comp. 230**
		
Comp. 231	**Comp. 232**	**Comp. 233**

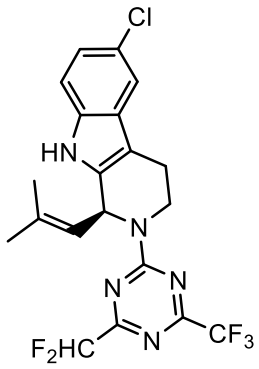
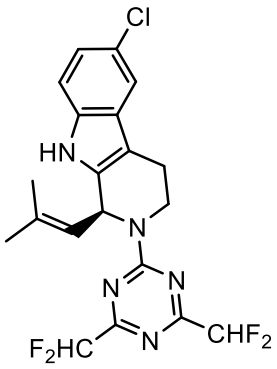
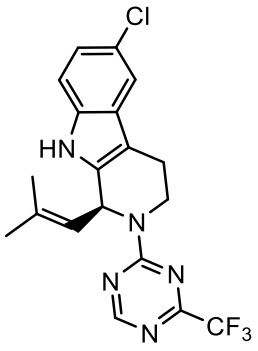
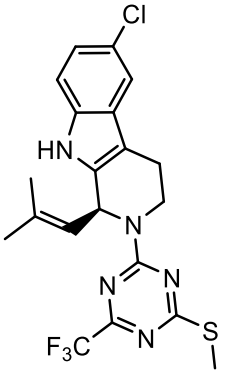
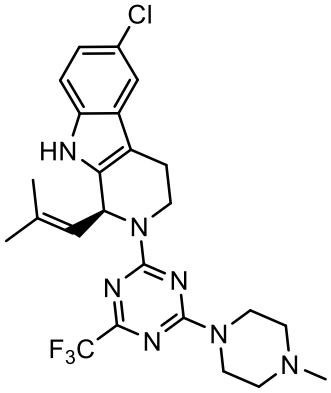
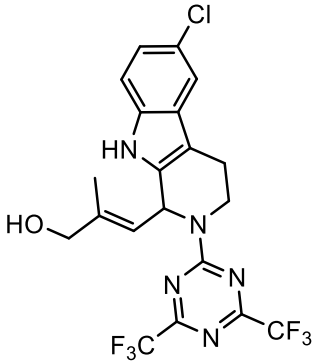
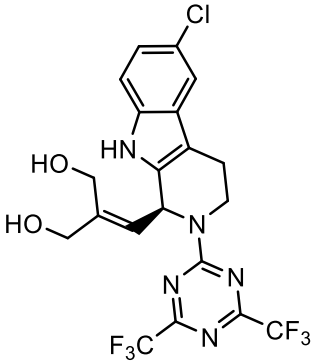
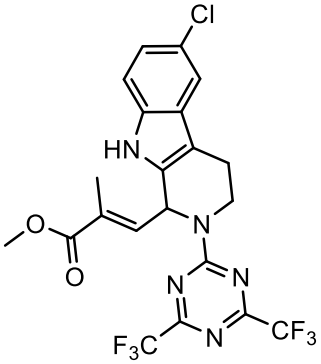
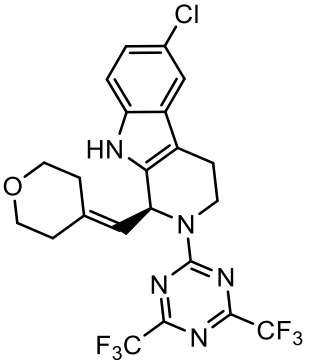
		
Comp. 234	**Comp. 236**	**Comp. 237**
		
Comp. 238	**Comp. 239**	**Comp. 240**
		
Comp. 241	**Comp. 242**	**Comp. 243**
		

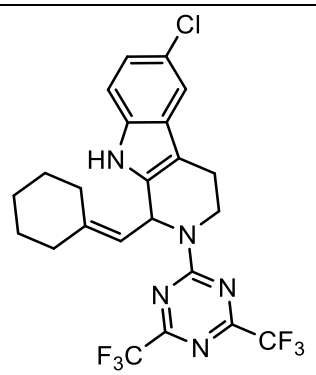
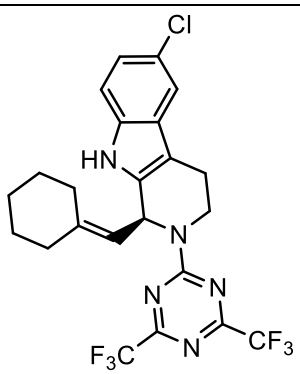
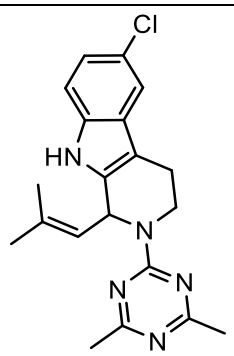
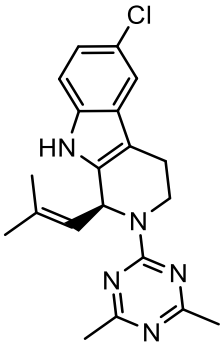
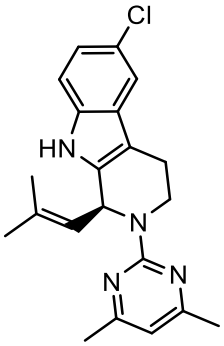
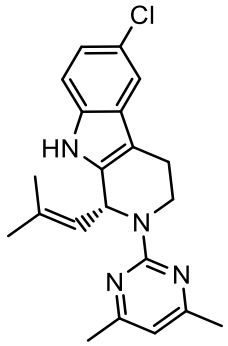
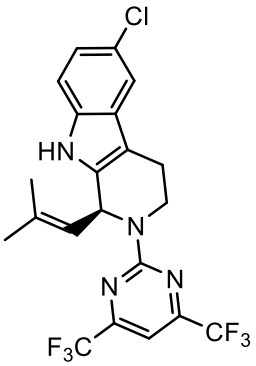
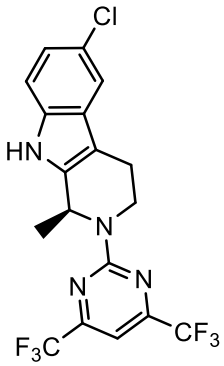
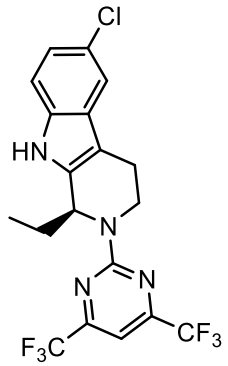
Comp. 244	Comp. 245	Comp. 246
		
Comp. 247	**Comp. 248**	**Comp. 249**
		
Comp. 250	**Comp. 251**	**Comp. 252**
		
Comp. 253	**Comp. 254**	**Comp. 255**

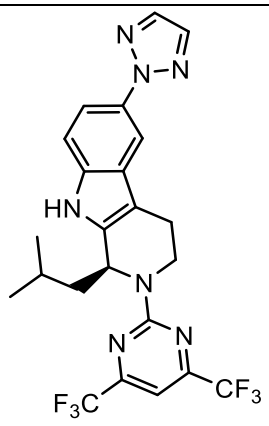
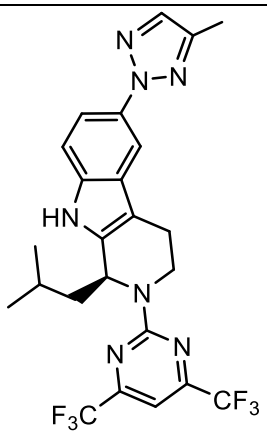
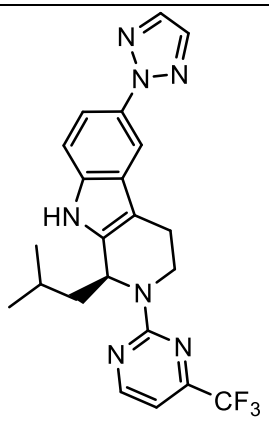
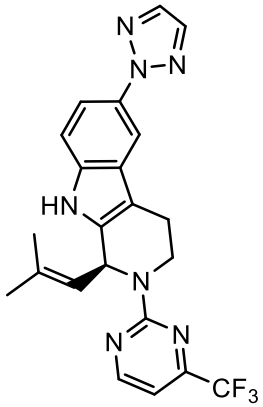
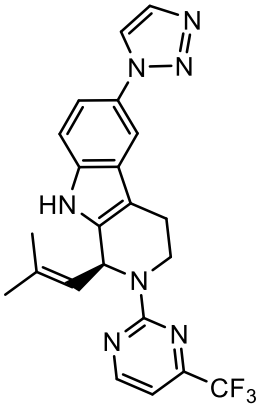
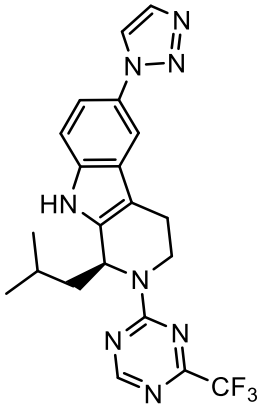
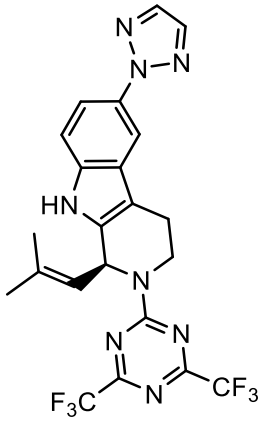
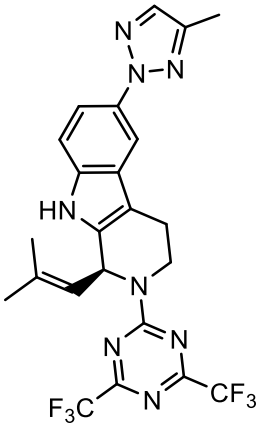
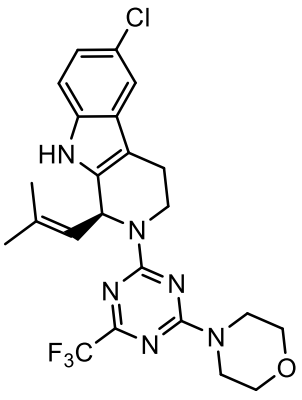
		
Comp. 256	**Comp. 257**	**Comp. 258**
		
Comp. 259	**Comp. 260**	**Comp. 261**
		
Comp. 262	**Comp. 263**	**Comp. 264**

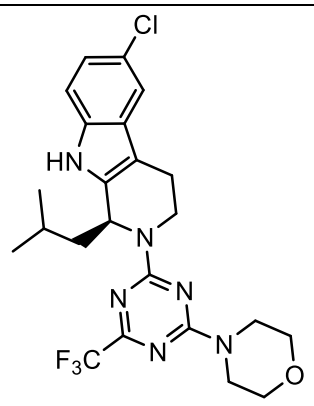
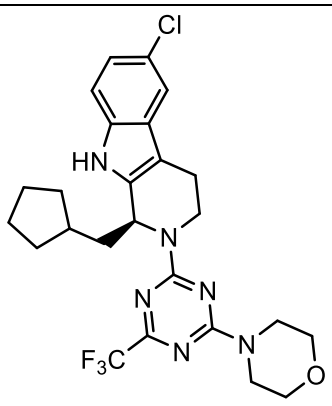
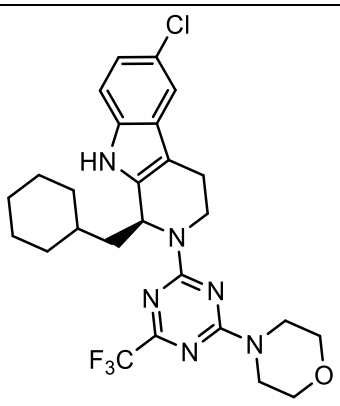
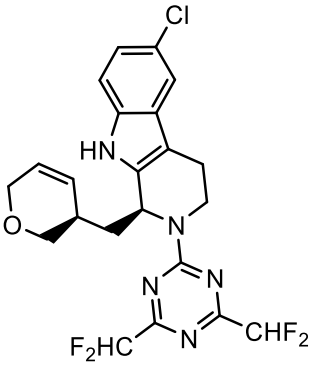
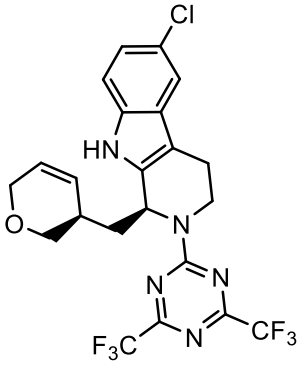
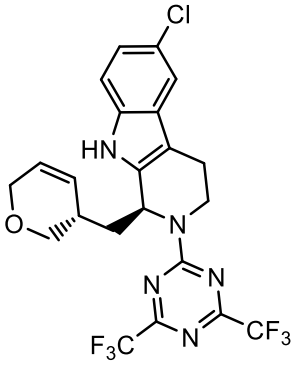
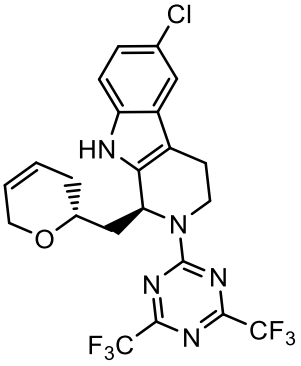
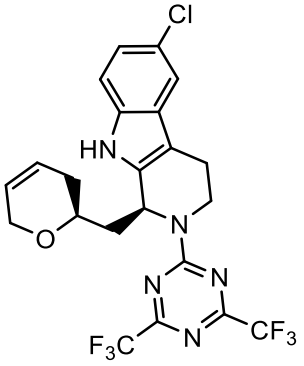
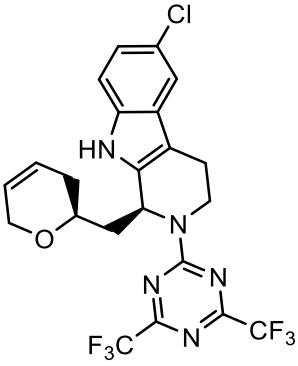
		
Comp. 265	**Comp. 266**	**Comp. 267**
		
Comp. 268	**Comp. 269**	**Comp. 270**
		
Comp. 271	**Comp. 272**	**Comp. 273**

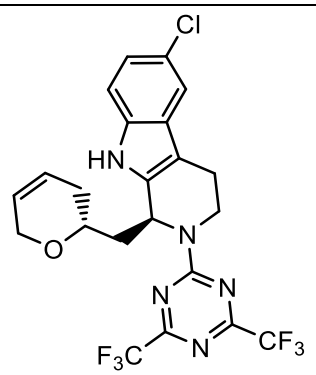
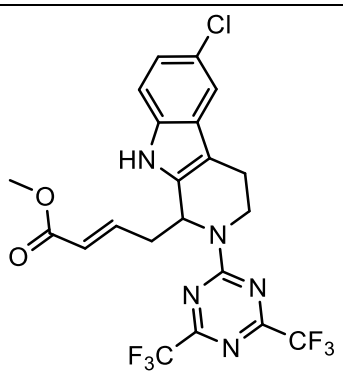
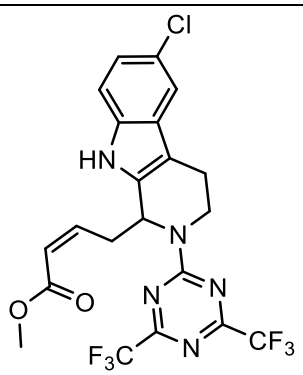
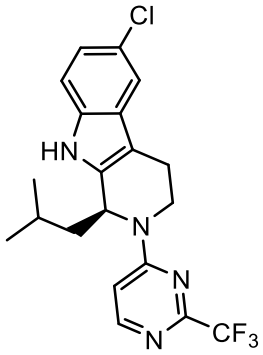
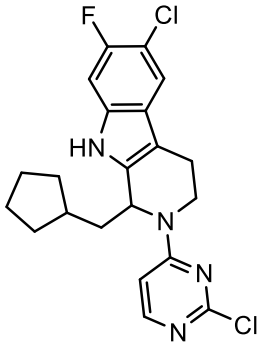
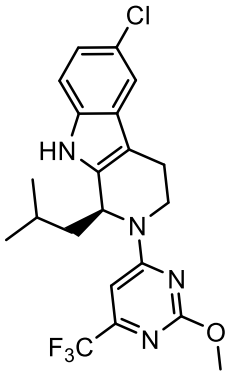
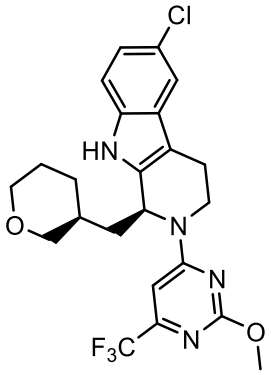
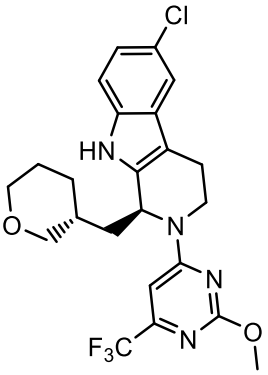
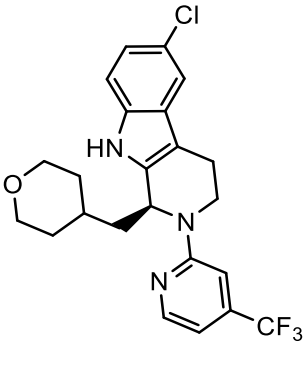
		
Comp. 274	**Comp. 275**	**Comp. 276**
		
Comp. 277	**Comp. 278**	**Comp. 279**
		
Comp. 280	**Comp. 281**	**Comp. 282**

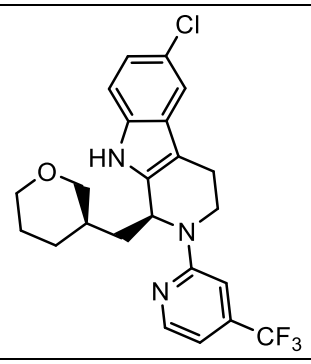
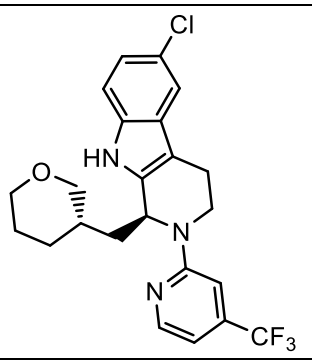
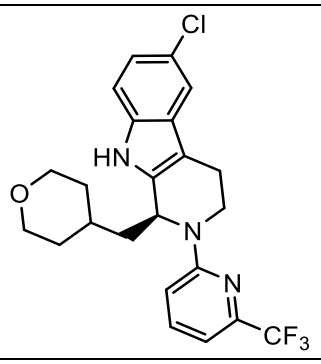
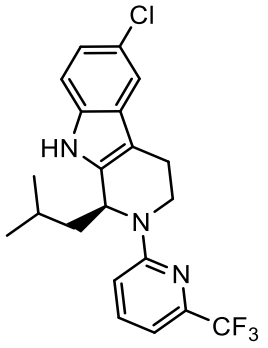
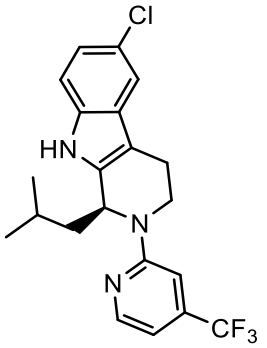
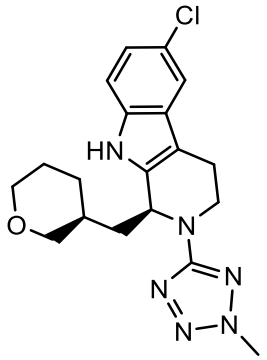
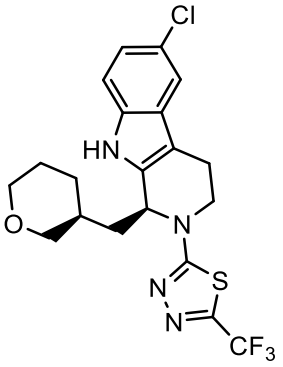
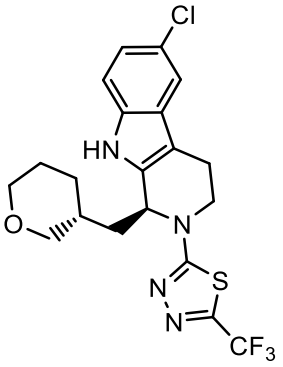
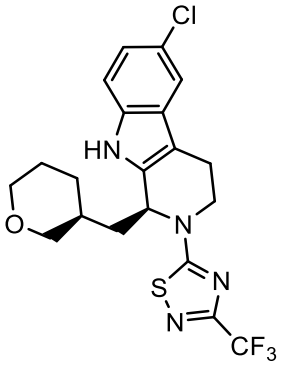
		
Comp. 283	**Comp. 284**	**Comp. 285**
		
Comp. 286	**Comp. 287**	**Comp. 288**
		
Comp. 289	**Comp. 290**	**Comp. 291**

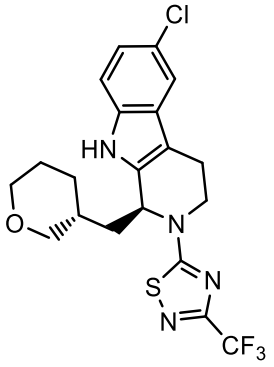
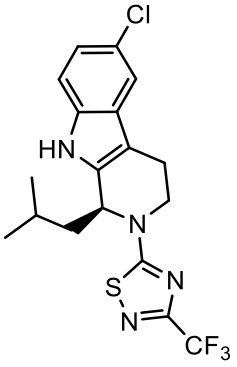
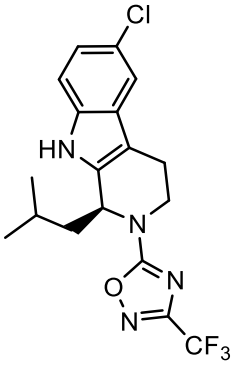
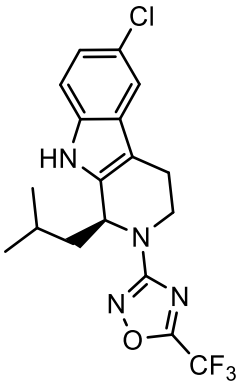
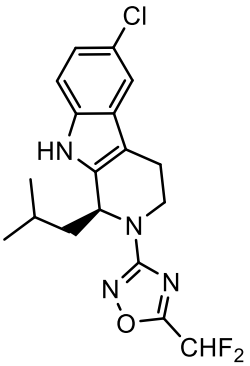
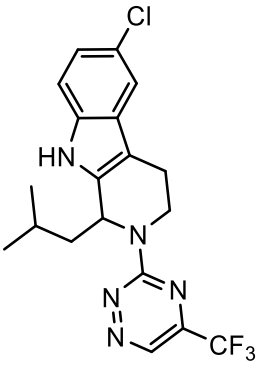
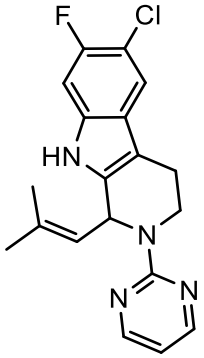
		
Comp. 292	**Comp. 293**	**Comp. 294**
		
Comp. 295	**Comp. 296**	**Comp. 297**
		
Comp. 298	**Comp. 299**	**Comp. 300**

		
Comp. 301	**Comp. 302**	**Comp. 303**
		
Comp. 304	**Comp. 305**	**Comp. 306**
		
Comp. 307	**Comp. 308**	**Comp. 309**

		
Comp. 310	**Comp. 311**	**Comp. 312**
		
Comp. 313	**Comp. 314**	**Comp. 315**
		
Comp. 316A	**Comp. 316B**	**Comp. 317A**

		
Comp. 317B	**Comp. 318**	**Comp. 319**
		
Comp. 320	**Comp. 321**	**Comp. 322**
		
Comp. 323	**Comp. 324**	**Comp. 325**

		
Comp. 326	**Comp. 327**	**Comp. 328**
		
Comp. 329	**Comp. 330**	**Comp. 331**
		
Comp. 332	**Comp. 333**	**Comp. 334**

		
Comp. 335	**Comp. 336**	**Comp. 337**
		
Comp. 338	**Comp. 339**	**Comp. 340**
		
Comp. 341		

en donde la forma del compuesto se selecciona del grupo que consiste en un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, anhidros, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y tautómero del mismo.

Un aspecto del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo incluye

un compuesto (Comp.) seleccionado del grupo que consiste en (en donde [1]n.º de Comp. indica que el compuesto se aisló en forma de sal):

Comp.	**Nombre**
1	(1S)-6-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
2	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
3	(1S)-6-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
4	(1S)-1-(2-metilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
5	(1S)-6-bromo-1-(2-metilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
6	(1S)-6-metoxi-1-(2-metilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
7	(1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
8	(1S)-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
9	(1S)-6-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
10	(1S)-6-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
11A y 11B	(1S)-6-bromo-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-6-bromo-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
12	(1S)-1-(2-metilpropil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
13	(1S)-1-(2-metilpropil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
14	(1S)-1-(2-metilpropil)-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
15	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilpropil)-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
16	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilpropil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
17	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
18	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
19	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
20	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
21	(1S)-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
22	(1S)-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
23	(1S)-6-bromo-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
24	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
25	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-bromo-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
26	(1S)-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-[4-metil-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
27	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
28	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
29	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-bromo-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
30A y 30B	(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(4S)-1,3-dioxan-4-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(4R)-1,3-dioxan-4-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
31A y 31B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(4S)-1,3-dioxan-4-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(4R)-1,3-dioxan-4-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
32	5-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxan-2-ona,
33	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
34	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
35	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
36	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
37	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
38	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
39	(1S)-6-cloro-2-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
40	6-cloro-2-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-1-[(oxan-4-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
41	(1S)-6-cloro-2-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
42	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
43	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
44	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-bromo-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
45A o 45B	(1S)-6-cloro-2-[4-metil-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o (1S)-6-cloro-2-[4-metil-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
46	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(oxan-4-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
47A y 47B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(oxan-3-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(oxan-3-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
48	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
49	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
50	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-bromo-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
51	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-fluoro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
52	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-fluoro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
53	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(oxan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
54	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2S)-oxan-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
55	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2R)-oxan-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
56	(1S)-6-cloro-1-[(oxan-2-il)metil]-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
57	(1S)-6-cloro-1-[(oxan-4-il)metil]-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
58	(1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
59	(1S)-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
60	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxolan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
61	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3R)-oxolan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
62A y 62B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxolan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3R)-oxolan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
63	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxolan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
64	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3R)-oxolan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
65	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(oxolan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
66	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(oxetan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
67A y 67B	(2S)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metoxibutan-2-ol y (2R)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metoxibutan-2-ol,
68A y 68B	(2S)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metoxibutan-2-ol y (2R)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metoxibutan-2-ol,
69	4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-metilbutanoato de metilo,
70	4-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butanoato de metilo,
71	5-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}pentanoato de metilo,
72	6-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}hexanoato de metilo,
73	3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propanoato de metilo,
74	3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropanoato de metilo,

Comp.	Nombre
75	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[3-metoxi-2-(metoximetil)propil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
76A y 76B	(2S)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-metoxipropan-2-ol y (2R)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-metoxipropan-2-ol,
77A y 77B	(2R)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-metoxipropan-2-ol y (2S)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-metoxipropan-2-ol,
78A y 78B	acetato de (2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-hidroxipropilo y acetato de (2R)-3-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-hidroxipropilo,
79A y 79B	diacetato de (2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propano-1,2-diílo y diacetato de (2R)-3-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propano-1,2-diílo,
80A y 80B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2R)-2-metoxipropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2S)-2-metoxipropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
81A y 81B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2S)-2-metoxipropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2R)-2-metoxipropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
82A y 82B	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2S)-2-metoxipropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2R)-2-metoxipropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
83A y 83B	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2R)-2-metoxipropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2S)-2-metoxipropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
84	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2,2-dimetoxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
85	{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}acetato de etilo,
86A y 86B	(2S)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-2-ol y (2R)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-2-ol,
87A y 87B	(2R)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-2-ol y (2S)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-2-ol,

Comp.	Nombre
88	1-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-2-ol,
89A y 89B	(2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propano-1,2-diol y (2R)-3-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propano-1,2-diol,
90	(2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propano-1,2-diol,
92A y 92B	(3R)-4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,3-diol y (3S)-4-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,3-diol,
93A y 93B	(3S)-4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,3-diol y (3R)-4-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,3-diol,
94	4-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butan-1-ol,
95	5-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}pentan-1-ol,
96	(4S)-5-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metilpentan-1-ol,
97	(4R)-5-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metilpentan-1-ol,

Comp.	Nombre
98	4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,2-diol,
99	(3R)-4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-metilbutan-1-ol,
100	(6R)-7-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2,6-dimetilheptan-2-ol,
101	(6S)-7-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2,6-dimetilheptan-2-ol,
102	7-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2,6-dimetilheptano-2,3-diol,
103	ácido 6-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}hexanoico,
104	6-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}hexan-1-ol,
105	(1R,3S)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)ciclopentan-1-ol,
106	(1S,3S)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)ciclopentan-1-ol,
107	(1R,3R)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)ciclopentan-1-ol,
108	(1S)-6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-2-[4-(difluorometil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
109	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
110	(1S)-6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
111	(1S)-6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
112	(1S)-6-cloro-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
113	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
114	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
115	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
116	(1S)-6-cloro-2-[4-(difluorometil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
117	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-bromo-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
118	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(but-3-in-1-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
119	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-butil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
120	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2R)-2-metilbutil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
121	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilbutil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
122	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-pentil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
123	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
124	4-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butanamida,
125	5-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}pentanamida,
126	(3S)-4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-metilbutanamida,
127	6-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}hexanamida,
128	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(6-cloro-2,6-dimetilheptil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
129	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(but-3-en-1-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
130	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilbut-3-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
131	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(but-3-en-1-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
132	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(3Z)-hex-3-en-1-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
133	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2,6-dimetilhept-5-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
134	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilprop-2-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
135	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(prop-2-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
136	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(prop-2-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
137	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(3,3-difluoroprop-2-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
138A o 138B	(2S)-3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropanamida o (2R)-3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropanamida,
139A o 139B o 139C o 139D	(3S)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)piperidin-2-ona o (3R)-3-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)piperidin-2-ona o (3R)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)piperidin-2-ona o (3S)-3-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)piperidin-2-ona,

Comp.	Nombre
140A o 140 o 140B o 140C o 140D	(3S)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1-metilpiperidin-2-ona o (3R)-3-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1-metilpiperidin-2-ona o (3R)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1-metilpiperidin-2-ona o (3S)-3-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1-metilpiperidin-2-ona,
141	3-({2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1-metilpirrolidin-2-ona,
144	3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-1-ol,
145	3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol,
146	2-({2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)propano-1,3-diol,
147	2-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)propano-1,3-diol,
148A o 148B	(2R)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol o (2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol,

Comp.	Nombre
149A o 149B	(2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol o (2R)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol,
150	2-({(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)propano-1,3-diol,
151A y 151B	(2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propano-1,2-diol y (2R)-3-{(1R)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propano-1,2-diol,
152A y 152B	(2R)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-2-ol y (2S)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-2-ol,
153A y 153B	(2S)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-2-ol y (2R)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-2-ol,
154	(2R)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butan-2-ol,
155A y 155B	(3R)-4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-hidroxibutanonitrilo y (3S)-4-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-hidroxibutanonitrilo,

Comp.	Nombre
156A y 156B	(4S)-5-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-hidroxipentanonitrilo y (4R)-5-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-hidroxipentanonitrilo,
157A y 157B	(4R)-5-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-hidroxipentanonitrilo y (4S)-5-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-hidroxipentanonitrilo,
158A y 158B	(1S)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol y (1R)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol,
159A y 159B	(1R)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol y (1S)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol,
160	3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propanonitrilo,
161	3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropanonitrilo,
162A o 162B	(2S)-3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropanonitrilo o (2R)-3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropanonitrilo,

Comp.	Nombre
163A o 163B	(2R)-3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropanonitrilo o (2S)-3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropanonitrilo,
164	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
165	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-6-ol,
166	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-metoxi-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
167	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-metoxi-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
168	(1S)-6-metoxi-1-(2-metilpropil)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
169	1-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-2-ona,
170A o 170B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2S)-3-fluoro-2-metilpropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2R)-3-fluoro-2-metilpropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
171A o 171B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2R)-3-fluoro-2-metilpropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2S)-3-fluoro-2-metilpropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
172	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
173	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
174	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
175	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
176	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
177	(1S)-6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-2-[4-(difluorometil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
178	(1S)-6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
179	(1S)-6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
180	6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-2-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
181	6-cloro-2-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
182	6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-2-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
183	6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-2-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
184	(1S)-6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
185	2-({(1S)-6-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)propano-1,3-diol,
187	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-8-amina,
188	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-metoxi-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
189	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-metoxi-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
190	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-metoxi-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
191A y 191B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,4-dioxan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,4-dioxan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
192	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
193	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
194A y 194B	(4S)-4-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolano-2-tiona y (4R)-4-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolano-2-tiona,

Comp.	Nombre
195A y 195B	(4R)-4-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolano-2-tiona y (4S)-4-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolano-2-tiona,
196	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxolan-4-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
197A y 197B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(4R)-1,3-dioxolan-4-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(4S)-1,3-dioxolan-4-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
198A y 198B	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(4S)-1,3-dioxolan-4-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(4R)-1,3-dioxolan-4-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
199A y 199B	(4S)-4-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolan-2-ona y (4R)-4-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolan-2-ona,
200A y 200B	(4R)-4-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolan-2-ona y (4S)-4-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolan-2-ona,
201	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxolan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
202	6-cloro-1-[(1,3-dioxolan-2-il)metil]-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
203	6-cloro-1-(2,2-dimetoxietil)-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
204	6-cloro-1-(2-metoxipropil)-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
205	(1S)-6-cloro-1-(3-metoxibutil)-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
206	3-{6-cloro-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propanoato de metilo,
207A o 207B	(1S)-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o (1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
208A o 208B	(1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o (1S)-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
209A o 209B	(1S)-6-cloro-2-[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o (1S)-6-cloro-2-[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
210A o 210B	(1S)-6-cloro-2-[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o (1S)-6-cloro-2-[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
211	(1S)-6-cloro-2-[4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
212	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-[(oxan-4-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
213A y 213B	(S)-2-(4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6-cloro-1-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (S)-2-(4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6-cloro-1-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
214	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
215	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
216	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-[(oxan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
217A y 217B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-[(oxolan-3-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-[(oxolan-3-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
218	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-metoxi-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
219A y 219B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-[(1,4-dioxan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y (1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-[(1,4-dioxan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
220	2-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)propano-1,3-diol,
221	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
222	(1S)-6-cloro-2-[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
223	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
224	2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
225	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-bromo-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
226	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-propil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
227	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1-butil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
228	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
229	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
230	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
231	6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
232	1-(but-3-en-1-il)-6-cloro-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
233	6-cloro-1-[(3Z)-hex-3-en-1-il]-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
234	(1S)-6-cloro-1-[(ciclopent-2-en-1-il)metil]-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
236	3-({6-cloro-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)piperidin-2-ona,
237	(1S)-6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
238	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
239	6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-7-fluoro-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
240	6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-7-fluoro-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
241	6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-7-fluoro-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
242	6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-7-fluoro-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
243	6-cloro-7-fluoro-1-[(oxan-4-il)metil]-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
244	(1S)-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
245	(1S)-6-cloro-2-[4-(difluorometil)pirimidin-2-il]-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
246	(1S)-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-[4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
247	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
248	(1S)-6-cloro-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
249	(1S)-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
250	(1S)-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-(4-etilpirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
251	(1S)-6-cloro-2-(4-etilpirimidin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
252	(1S)-6-cloro-2-(4-metilpirimidin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
253	6-cloro-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-[(oxan-4-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
254	(1S)-6-cloro-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
255	(1S)-6-cloro-2-(5-fluoro-4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
256	(1S)-6-cloro-2-(5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
257	(1S)-6-cloro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
258	6-cloro-2-(4-cloropirimidin-2-il)-7-fluoro-1-[(oxan-4-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
259	(1S)-6-cloro-2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
260	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
261	2-[4,6-bis(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
262	6-cloro-7-fluoro-1-(2-metilpropil)-2-(pirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
263	6-cloro-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
264	6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
265	6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
266	6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
267	6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
268	2-[(1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il]pirimidin-4-carbonitrilo,
269	2-[(1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il]-5-fluoropirimidin-4-carbonitrilo,
270	(1S)-6-cloro-2-[4-metoxi-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
271	(1S)-6-cloro-2-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
272	(1S)-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
273	(1S)-6-cloro-2-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
274	6-cloro-2-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
275	(1S)-6-cloro-2-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
276	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-8-yodo-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
277	({2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)propanodioato de dietilo,
278	({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)propanodioato de dietilo,

Comp.	Nombre
279	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(ciclopent-2-en-1-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
280	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-etenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
281	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1E)-prop-1-en-1-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
282	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
283	(1S)-6-cloro-2-[4-(difluorometil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
284	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
285	(1S)-6-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
286	(1S)-6-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-[4-(metilsulfanil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
287	(1S)-6-cloro-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
288	(2E)-3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilprop-2-en-1-ol,
289	2-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metilideno)propano-1,3-diol,
290	(2E)-3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilprop-2-enoato de metilo,

Comp.	Nombre
291	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(oxan-4-ilideno)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
292	2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(ciclohexilidenometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
293	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(ciclohexilidenometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
294	6-cloro-2-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
295	(1S)-6-cloro-2-(4,6-dimetil-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
296	(1S)-6-cloro-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
297	(1R)-6-cloro-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
298	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
299	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
300	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-etil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
301	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1-(2-metilpropil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
302	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1-(2-metilpropil)-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
303	(1S)-1-(2-metilpropil)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
304	(1S)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
305	(1S)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
306	(1S)-1-(2-metilpropil)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-[4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
307	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
308	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
309	(1S)-6-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
310	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
311	(1S)-6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
312	(1S)-6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
313	(1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3R)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
314	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3R)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
315	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-3,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
316A o 316B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2R)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2S)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
317A o 317B	(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2S)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2R)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
318	(2E)-4-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}but-2-enoato de metilo,
319	(2Z)-4-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}but-2-enoato de metilo,
320	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
321	6-cloro-2-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(ciclopentilmetil)-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
322	(1S)-6-cloro-2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
323	(1S)-6-cloro-2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
324	(1S)-6-cloro-2-[2-metoxi-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
325	(1S)-6-cloro-1-[(oxan-4-il)metil]-2-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
326	(1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
327	(1S)-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
328	(1S)-6-cloro-1-[(oxan-4-il)metil]-2-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
329	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
330	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
331	(1S)-6-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
332	(1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
333	(1S)-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
334	(1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
335	(1S)-6-cloro-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
336	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

Comp.	Nombre
337	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
338	(1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
339	(1S)-6-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,
340	6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-triazin-3-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol, y
341	6-cloro-7-fluoro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-(pirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol,

en donde la forma del compuesto se selecciona del grupo que consiste en un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, anhidros, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y tautómero del mismo.

Un aspecto proporcionado en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto proporcionado en el presente documento es un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa.

Un aspecto proporcionado en el presente documento es un método de uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un método de uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un método de uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz de la composición farmacéutica para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa.

DEFINICIONES

Los términos químicos usados anteriormente y a lo largo de la descripción del presente documento, a menos que se defina específicamente otra cosa, se

entenderá por un experto en la materia que tienen los siguientes significados indicados.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C_{1-4}", "alquilo C_{1-6}" o "alquilo C_{1-8}" se refiere en general a radicales hidrocarburo saturados que tienen uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada, incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo (también denominado propilo o propanilo), isopropilo, n-butilo (también denominado butilo o butanilo), isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo (también denominado pentilo o pentanilo), n-hexilo (también denominado hexilo o hexanilo), n-heptilo (también denominado heptilo o heptanilo), n-octilo (también denominado octilo u octanilo) y similares. Un radical alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como se describen en el presente documento, cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo C_{1-4}", "alquenilo C_{1-6}" o "alquenilo C_{1-8}" se refiere en general a radicales de hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más dobles enlaces carbono-carbono en la misma, incluyendo, pero sin limitación, metilideno, etenilo (también denominado vinilo), alilo, propenilo y similares. Un radical alquenilo C_{1-4}, alquenilo C_{1-6} o alquenilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como se describen en el presente documento, cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo C_{2-4}", "alquinilo C_{2-6}" o "alquinilo C_{2-8}" se refiere en general a radicales de hidrocarburo parcialmente insaturados que tienen de dos a ocho átomos de carbono en una

configuración de cadena lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono en la misma, incluyendo, pero sin limitación, etinilo, propinilo y similares. Un radical alquinilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-8} está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como se describen en el presente documento, cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C_{1-4}", "alcoxi C_{1-6}" o "alcoxi C_{1-8}" se refiere en general a radicales hidrocarburo saturados que tienen de uno a ocho átomos de carbono en una configuración de cadena lineal o ramificada de la fórmula: -O-alquilo C_{1-4}, -O-alquilo C_{1-6}, -O-alquilo C_{1-8}, incluyendo, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares. Un radical alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-6} o alcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como se describen en el presente documento, cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C_{3-8}" se refiere en general a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo saturado, monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. En determinados aspectos, cicloalquilo C_{3-8} incluye, pero sin limitación, cicloalquilo C_3, cicloalquilo C_4, cicloalquilo C_{5-6} y similares. Un radical de sistema de anillo cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como se describen en el presente documento, cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "(cicloalquil C_{3-8})alquilo C_{1-8}" se refiere a un radical de la fórmula: -alquil C_{1-8}-cicloalquilo C_{2-8}. En determinados aspectos, (cicloalquil C_{3-8})alquilo C_{1-8} incluye, pero sin limitación,

(cicloalquil C_{3-8})metilo y similares. La porción cicloalquilo C_{3-8} del (cicloalquil C_{3-8})alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituida con especies de sustituyentes como se describen en el presente documento, cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquenilo C_{3-8}" se refiere en general a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares. En determinados aspectos, cicloalquenilo C_{3-8} incluye, pero sin limitación, cicloalquenilo C_3, cicloalquenilo C_4, cicloalquenilo C_{5-6} y similares. Un radical de sistema de anillo cicloalquenilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como se describen en el presente documento, cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere en general a un radical de sistema de anillo de átomos de carbono aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo, pero sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, azulenilo, fenantrenilo y similares. En determinados aspectos, el radical de sistema de anillo monocíclico o bicíclico arilo es fenilo, o naftilo, respectivamente. Un radical de sistema de anillo arilo está opcionalmente sustituido con especies de sustituyentes como se describen en el presente documento cuando lo permitan las valencias disponibles.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere en general a un sistema de anillo aromático seleccionado de un anillo monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene 9 o 10 miembros de anillo, en donde los miembros de anillo se seleccionan

independientemente de C (carbono), N (nitrógeno), O (oxígeno) o S (azufre); y, en donde uno o más miembros de anillo pueden seleccionarse de uno o más N, O o S, cuando lo permita la estabilidad estructural, con los miembros de anillo restantes seleccionados de C. En ciertos aspectos, un radical de sistema de anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en un miembro de anillo C o N con uno, dos o tres sustituyentes cuando lo permitan las valencias disponibles. En determinados aspectos, el término "heteroarilo" puede referirse a un anillo monocíclico que tiene de 5 a 8 miembros de anillo o un anillo bicíclico que tiene de 9 a 10 miembros de anillo; en donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cuando lo permitan las valencias disponibles.

En determinados aspectos, un radical heteroarilo pueden incluir un radical de sistema de anillo tal como, pero sin limitación, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, 1,3-tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 1,2,3,4-*2H*-tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, indolizinilo, isoindolilo y similares.

En determinados aspectos, la nomenclatura para un radical heteroarilo puede diferir, tal como en los ejemplos no limitantes en los que el furanilo también puede denominarse furilo, tienilo también puede denominarse tiofenilo y piridinilo también puede denominarse piridilo.

En determinados aspectos, el término para un radical heteroarilo también puede incluir otros regioisómeros, tal como en los ejemplos no limitantes, donde el término pirrolilo también puede incluir 1*H*-pirrolilo, 2*H*-pirrolilo, 3*H*-pirrolilo y similares; el término pirazolilo también puede incluir 1*H*-pirazolilo y similares; el término imidazolilo también puede incluir 1*H*-imidazolilo y similares; el término

triazolilo también puede incluir 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y similares; el término oxadiazolilo también puede incluir 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y similares; el término tiadiazolilo también puede incluir 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y similares; el término tetrazolilo también puede incluir 1*H*-tetrazolilo, 2*H*-tetrazolilo, 1,2,3,4-2*H*-tetrazolilo y similares; el término indolilo también puede incluir 1*H*-indolilo y similares; el término indazolilo también puede incluir 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo y similares; el término triazinilo también puede incluir 1,2,4-1*H*-triazinilo, 1,3,5-1*H*-triazinilo, 2,4,6-1*H*-triazinilo y similares; el término benzoimidazolilo también puede incluir 1*H*-benzoimidazolilo; y el término purinilo también puede incluir 9*H*-purinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" se refiere en general a un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 3-7 miembros de anillo, un sistema de anillo bicíclico que tiene 6-10 miembros de anillo, un sistema de anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un sistema de anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo, en donde los miembros de anillo se seleccionan independientemente de C (carbono), N (nitrógeno), O (oxígeno) o S (azufre), en donde uno o más miembros de anillo pueden seleccionarse de uno o más N, O o S, cuando lo permita la estabilidad estructural, con los miembros de anillo restantes seleccionados de C. En ciertos aspectos, un radical de sistema de anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en un miembro de anillo C o N con uno, dos o tres sustituyentes cuando lo permitan las valencias disponibles.

En determinados aspectos, el término "heterociclilo" puede referirse a un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene

6-10 miembros de anillo, un anillo bicíclico que tiene 7 u 8 miembros de anillo o un anillo policíclico que tiene 13-16 miembros de anillo; en donde el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cuando lo permitan las valencias disponibles.

En determinados aspectos, un radical heterociclilo puede incluir un radical de sistema de anillo tal como, pero sin limitación, oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, triazolinilo, triazolidinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tetrazolinilo, tetrazolidinilo, piranilo, 2*H*-piranilo, dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidro-2*H*-piranilo, tiopiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 2,3-dihidro-1,4benzodioxinilo, hexahidropirrolo-[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*)hexahidropirrolo-[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*R*)hexahidropirrolo-[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-ilo, hexahidropirrolo-[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, (3a*S*,6a*S*)hexahidropirrolo-[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, (3a*R*,6a*R*)hexahidropirrolo-[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, hexahidropirrolo-[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*S*)hexahidropirrolo-[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-ilo, (3a*R*,6a*R*)hexahidropirrolo-[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-ilo, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo,

(4a*R*,7a*R*)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo,
(4a*S*,7a*S*)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo,
hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo,
(7*R*,8a*S*)hexahidropirrolo-[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo,
(8a*S*)hexahidropirrolo-[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo,
(8a*R*)hexahidropirrolo-[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo,
(8a*S*)octahidropirrolo-[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo,
(8a*R*)octahidropirrolo-[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-ilo,
hexahidropirrolo-[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona, octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinilo,
3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, (1*R*,5*S*)-3-azabiciclo[3.1.0]hexilo,
3-oxa-8azabiciclo[3.2.1]-octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octilo,
(1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octilo, 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo,
(1*R*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-enilo, 9-azabiciclo[3.3.1]nonilo,
(1*R*,5*S*)-9-azabiciclo[3.3.1]nonilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo,
2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, (1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo,
(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo,
(1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octilo,
3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo, (1*R*,5*S*)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octilo,
1,4-diazabiciclo[3.2.2]nonilo, 4,7-diazaespiro[2.5]-octanilo,
azaespiro[3.3]heptilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonilo, 5,8-diazaespiro[3.5]nonilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonilo, 6,9-diazaespiro[4.5]decilo y similares.

En determinados aspectos, un radical heterociclilo también puede incluir otros regioisómeros, incluyendo ejemplos no limitantes donde el término piranilo también puede incluir 2*H*-piranilo, 3,6-dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidro-2*H*-piranilo,

oxanilo y similares; el término tetrahidrofuranoílo también puede incluir oxolanilo y similares; el término 1,3-dioxolanilo también puede incluir 1,3-dioxanilo; el término triazolilo también puede incluir 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y similares; el término oxadiazolilo también puede incluir 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo y similares; el término tiadiazolilo también puede incluir 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y similares; el término tetrazolilo también puede incluir 1*H*-tetrazolilo, 2*H*-tetrazolilo, 1,2,3,4-2*H*-tetrazolilo y similares; el término indolilo también puede incluir 1*H*-indolilo y similares; el término indazolilo también puede incluir 1*H*-indazolilo, 2*H*-indazolilo y similares; el término triazinilo también puede incluir 1*H*-1,2,4-triazinilo, 1*H*-2,4,6-triazinilo y similares; el término benzoimidazolilo también puede incluir 1*H*-benzoimidazolilo; y el término purinilo también puede incluir 9*H*-purinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxicarbonilo C_{1-8}", "(alcoxicarbonilo C_{1-8})", o "(alcoxi C_{1-8})carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(=O)-O-alquilo C_{1-8}. En determinados aspectos, alcoxicarbonilo C_{1-8} incluye, pero sin limitación, metoxicarbonilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilcarboniloxi C_{1-8}" se refiere a un radical de la fórmula: -O-C(=O)-alquilo C_{1-8}. En determinados aspectos, alquilcarboniloxi C_{1-8} incluye, pero sin limitación, metilcarboniloxi y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquiltio C_{1-8}" se refiere a un radical de la fórmula: -S-alquilo C_{1-8}. alquiltio C_{1-8} incluye, pero sin limitación, metiltio y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "aminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(=O)-NH_2.

Como se usa en el presente documento, el término "carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(=O)-, en donde C(=O) es una estructura de enlace que tiene átomos adicionales unidos al átomo de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "carboxi" se refiere a un radical de la fórmula: -C(=O)-OH.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a un radical de la fórmula: -C≡N o -CN.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere generalmente a un radical átomo de halógeno, incluyendo fluoro, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" se refiere a un radical de la fórmula: -OH.

Como se usa en el presente documento, el término "nitro" se refiere a un radical de la fórmula: $-NO_2$.

Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere a un radical de la fórmula: =O.

Como se usa en el presente documento, el término "tiocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula: -C(=S)-.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituyente" se refiere a las variables posicionales en los átomos de una molécula central que se sustituyen en una posición de átomo designada, reemplazando uno o más hidrógenos en el átomo designado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Un experto en la materia debe tener en cuenta que cualquier carbono, así como heteroátomo con valencias que parecen no estar satisfechas como se describe o se muestra en el presente documento, se supone que tiene un número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias descritas o mostradas. En ciertos casos, uno o más sustituyentes que tienen un doble enlace (por ejemplo, "oxo" o "=O") como punto de unión se pueden describir, mostrar o enumerar en el presente documento dentro de un grupo sustituyente, en donde la estructura solo puede mostrar un enlace sencillo como punto de unión con la estructura núcleo de Fórmula (I). Un experto en la materia entenderá que, aunque solo se muestre un enlace sencillo, se pretende un doble enlace para esos sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, el término "y similares", con referencia a las definiciones de términos químicos proporcionados en el presente documento, significa que las variaciones en las estructuras químicas se podrían esperar por un experto en la materia incluyen, sin limitación, isómeros (incluyendo isómeros estructurales de cadena, de ramificación o posicionales), hidratación de sistemas de anillos (incluyendo saturación o insaturación parcial de estructuras de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos) y todas las demás variaciones cuando lo permitan las valencias disponibles que den como resultado un compuesto estable.

Para los propósitos de esta descripción, cuando una o más variables sustituyentes para un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo incluyen funcionalidades incorporadas en un compuesto de Fórmula (I), cada funcionalidad que aparece en cualquier ubicación dentro del compuesto divulgado puede seleccionarse independientemente, y según sea apropiado,

estar independiente y/u opcionalmente sustituida.

Como se usa en el presente documento, los términos "seleccionado independientemente", o "cada uno seleccionado" se refieren a variables funcionales en una lista de sustituyentes que pueden aparecer más de una vez en la estructura de Fórmula (I), y el patrón de sustitución cada vez que aparecen es independiente del patrón en cualquier otra aparición. Además, se entiende que el uso de una variable sustituyente genérica en cualquier fórmula o estructura para un compuesto descrito en el presente documento incluye el reemplazo del sustituyente genérico con sustituyentes de especies que se incluyen dentro del género en particular, por ejemplo, arilo se puede sustituir por fenilo o naftalenilo y similares, y que el compuesto resultante debe incluirse dentro del alcance de los compuestos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con las variables, grupos, radicales o restos sustituyentes especificados.

FORMAS DE COMPUESTOS

Como se usa en el presente documento, el término "forma" significa un compuesto de Fórmula (I) que tiene una forma seleccionada del grupo que consiste en un ácido libre, base libre, sal, hidrato, solvato, anhidros, racemato, enantiómero, diastereómero, estereoisómero y tautómero del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un ácido libre, base libre o sal del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es una sal del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del

compuesto de Fórmula (I) es un hidrato, solvato o forma anhidra del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un estereoisómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es un tautómero del mismo.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, la forma del compuesto de Fórmula (I) es una forma farmacéuticamente aceptable.

En ciertos aspectos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo se aísla para el uso.

Como se usa en el presente documento, los términos "inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa" o "inhibición de la DHODH" se refieren a la inhibición de la síntesis de pirimidina a través de la ruta *de novo* en presencia de un inhibidor de la DHODH tal como los que se divulgan en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "aislado" significa el estado físico de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo después de haber sido aislado y/o purificado a partir de un proceso de síntesis (por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción) o fuente natural o combinación de los mismos de acuerdo con un proceso o procesos de aislamiento o purificación descritos en el presente documento o que sean bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares) con suficiente pureza para caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas por el experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "protegido" significa

que un grupo funcional en un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo está en una forma modificada para evitar reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los expertos en la materia reconocerán los grupos protectores adecuados, así como también pueden dirigirse a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T.W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York. Tales grupos funcionales incluyen hidroxi, fenol, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxi o fenol incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, bencilo sustituido, metilo, metoximetanol y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen alquil, aril o arilalquil ésteres. En determinados casos, el grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo. Los grupos protectores pueden añadirse o retirarse de acuerdo con técnicas convencionales, que son bien conocidas por el experto en la materia y se describen en el presente documento. Los expertos en la materia también entenderán que, aunque dichos derivados protegidos de compuestos descritos en el presente documento pueden no poseer actividad farmacológica como tal, se pueden administrar a un sujeto y después metabolizarse en el organismo para formar compuestos descritos en el presente documento que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, dichos derivados se pueden describir como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen dentro del alcance del uso descrito en el

presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa una forma de un presente compuesto (por ejemplo, un precursor de profármacos) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto activo de Fórmula (I) o una forma del mismo. La transformación puede suceder por diversos mecanismos (por ejemplo, por procesos químicos metabólicos y/o no metabólicos), tal como, por ejemplo, por hidrólisis y/o metabolismo en sangre, hígado y/u otros órganos y tejidos. Una discusión sobre el uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

En un ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo funcional tal como alquilo y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de hidroxilo, puede prepararse una forma de profármaco reemplazando el átomo de hidrógeno del hidroxilo por otro grupo funcional tal como alquilo, alquilcarbonilo o a fosfonato éster y similares. En otro ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene un grupo funcional de amina, puede prepararse una forma de profármaco reemplazando uno o más átomos de hidrógeno de la amina por un grupo funcional tal como alquilo o carbonilo sustituido. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) o una forma del mismo incluyen aquellos compuestos

sustituidos por uno o más de los siguientes grupos: ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfonato y ésteres de mono-, di- o trifosfato o sustituyentes de alquilo, cuando sea apropiado. Como se describe en el presente documento, se entiende por un experto en la materia que uno o más de dichos sustituyentes pueden usarse para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo como un profármaco.

Uno o más compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y la descripción del presente documento pretende incluir tanto formas solvatadas como no solvatadas.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de un compuesto descrito en el presente documento con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Como se usa en el presente documento, "solvato" incluye solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" significa un solvato en donde la molécula disolvente es agua.

Como se usa en el presente documento, el término "anhidro" significa una forma de uno o más compuestos que tienen una forma cristalina libre de agua.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales, que se pretenden

incluir dentro del alcance de esta descripción. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en el presente documento incluye referencia a formas de sal del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo contiene tanto un resto básico, tal como, sin limitación, un resto amina y un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento.

El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en el presente documento, significa aquellas sales de compuestos descritos en el presente documento que son seguras y eficaces (es decir, fisiológicamente aceptables) para su uso en mamíferos y que poseen actividad biológica, aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la Fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula () o una forma del mismo con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen una o más sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos descritos en el presente documento. Los aspectos particulares de sales de adición de ácidos incluyen, pero sin limitación, sales acetato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, cloruro, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gentisinato, gluconato,

glucaronato, glutamato, yoduro, isonicotinato, lactato, maleato, metanosulfonato, naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, propionato, sacarato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato (también conocido como tosilato), trifluoroacetato y similares. Ciertos aspectos particulares de sales de adición de ácidos incluyen cloruro, bromuro o dicloruro.

Adicionalmente, los ácidos que, en general, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D. C. en su sitio web). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia a las mismas.

Las sales básicas adecuadas incluyen, pero sin limitación, aluminio, amonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

Todas estas sales de ácidos y sales de bases pretenden incluirse dentro del alcance de las sales farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento. Además, todas estas sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de esta descripción.

Los compuestos de Fórmula (I) y formas de los mismos, pueden existir adicionalmente en una forma tautomérica. Todas estas formas tautoméricas se contemplan y pretenden incluirse dentro del alcance de los compuestos de

Fórmula (I) o una forma de los mismos como se describe en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos pueden contener centros asimétricos o quirales y, por consiguiente, existir en diferentes formas estereoisoméricas. La presente descripción pretende incluir todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) así como mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden incluir uno o más centros quirales, y como tales pueden existir en forma de mezclas racémicas (*R/S*) o en forma de enantiómeros y diastereómeros sustancialmente puros. Los compuestos también pueden existir como enantiómeros sustancialmente puros (*R*) o (*S*) (cuando está presente un centro quiral). En un aspecto particular, los compuestos descritos en el presente documento son isómeros (*S*) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden sustancialmente sólo el isómero (*S*). En otro aspecto particular, los compuestos descritos en el presente documento son isómeros (*R*) y pueden existir en forma de composiciones enantioméricamente puras que comprenden sustancialmente sólo el isómero (*R*). Como reconocerá un experto en la materia, cuando está presente más de un centro quiral, los compuestos descritos en el presente documento también pueden existir como un isómero diastereomérico (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) o (*S,S*) o mezcla de isómeros, como se define en las Recomendaciones de Nomenclatura de la *IUPAC*.

Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente puro" se refiere a los compuestos que consisten sustancialmente en un único isómero en una cantidad mayor o igual al 90 %, en una cantidad mayor o igual al 92 %,

en una cantidad mayor o igual al 95 %, en una cantidad mayor o igual al 98 %, en una cantidad mayor o igual al 99 % o en una cantidad igual al 100 % del isómero individual.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo que es un isómero único sustancialmente puro puede presentar una actividad más fuerte que el otro isómero sustancialmente puro del compuesto de Fórmula (I) o la mezcla racémica del mismo.

En otro aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo aislada como una mezcla enantiomérica o diastereomérica, en donde la mezcla de los mismos puede o no ser más activa que un solo enantiómero o diastereómero aislado, sustancialmente puro, del compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo aislada como una mezcla diastereomérica (que tiene cuatro posibles diastereómeros SS, RS, RR, SR), en donde cada diastereómero en la mezcla puede tener dos centros quirales (teniendo cada centro quiral dos posibles enantiómeros: R o S). El diastereómero puede aislarse mediante un único centro quiral para proporcionar una mezcla de dos diastereómeros, en donde cada diastereómero en la mezcla puede tener un centro quiral fijo y otro centro quiral puede tener dos posibles enantiómeros: R o S (es decir, un diastereómero enantiomérico); y, en donde la mezcla de los mismos puede o no ser más activa que un solo diastereómero aislado, sustancialmente puro, del compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo aislada como una mezcla racémica que tiene combinaciones

de diastereómeros, incluyendo cuatro posibles enantiómeros o dos posibles diastereómeros, en donde cada mezcla de los mismos puede o no ser más activa que un solo enantiómero o diastereómero aislado, sustancialmente puro, del compuesto de Fórmula (I).

Como se usa en el presente documento, el término "racemato" se refiere a una mezcla 50/50 de dos compuestos que tienen imágenes especulares asimétricas.

Como se usa en el presente documento, el término "enantioenriquecido" se refiere a una mezcla de dos compuestos que tienen imágenes especulares asimétricas que contiene más del 50 % de cualquiera de un par de enantiómeros.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo es una forma de enantiómero sustancialmente puro (*S*) presente en una cantidad mayor o igual al 90 %, en una cantidad mayor o igual al 92 %, en una cantidad mayor o igual al 95 %, en una cantidad mayor o igual al 98 %, en una cantidad mayor o igual al 99 % o en una cantidad igual al 100 %.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo es una forma de enantiómero sustancialmente puro (*R*) presente en una cantidad mayor o igual al 90 %, en una cantidad mayor o igual al 92 %, en una cantidad mayor o igual al 95 %, en una cantidad mayor o igual al 98 %, en una cantidad mayor o igual al 99 % o en una cantidad igual al 100 %.

En un aspecto de la descripción, un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo es una forma de enantiómero o diastereómero sustancialmente puro presente en una cantidad mayor o igual al 90 %, en una cantidad mayor o igual al 92 %, en una cantidad mayor o igual al 95 %, en una cantidad mayor o igual al 98 %, en una cantidad mayor o igual al 99 % o en una cantidad igual al 100 %.

Además, la presente descripción incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo incorpora un doble enlace o un anillo condensado, ambas formas cis y trans, así como mezclas, se incluyen dentro del alcance de la descripción. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros y diastereómeros pueden separarse utilizando una columna de HPLC quiral u otros métodos cromatográficos conocidos por los expertos en la materia. Los enantiómeros también pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de un ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta descripción.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se

incluyen dentro del alcance de esta descripción, ya que son isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). Los estereoisómeros individuales de los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden estar presentes en una mezcla racémica, como se ha descrito más arriba.

Las formas polimórficas cristalinas y amorfas de los compuestos de Fórmula (I) y de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y profármacos de los compuestos de Fórmula (I) pretenden también incluirse en la presente descripción.

USOS DE COMPUESTOS

Un aspecto de la presente descripción se refiere a un método de uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo para tratar o mejorar un trastorno o dolencia mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, al sujeto. Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un método para tratar una enfermedad o trastorno susceptible de inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa usando un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un método para tratar una enfermedad o trastorno susceptible de inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

Además de usarse como monoterapia, los presentes compuestos son útiles en una terapia de combinación con el patrón actual de agentes, que tienen actividad aditiva o sinérgica con uno o más agentes conocidos. Puede usarse una terapia de combinación que comprende compuestos descritos en el presente documento con uno o más fármacos conocidos para tratar dichos trastornos independientemente de si el trastorno es sensible al fármaco conocido.

Algunos aspectos de la presente descripción incluyen el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en una terapia de combinación para tratar o mejorar el trastorno o dolencia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo y una cantidad eficaz de uno o más agentes.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a prevenir una enfermedad, trastorno o dolencia se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o dolencia pero al que no aún no se le ha diagnosticado que tenga la enfermedad, trastorno y/o dolencia.

Como se usa en el presente documento, el término "mejorar " se refiere a inhibir una enfermedad, trastorno o dolencia, es decir, detener su desarrollo; y/o aliviar una enfermedad, trastorno o dolencia, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o dolencia.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal o a cualquier organismo vivo que tenga sensibilidad y capacidad de movimiento voluntario, y que necesita oxígeno y comida orgánica. En determinados aspectos, el sujeto es un mamífero o un animal vertebrado de sangre caliente. En otros aspectos, el sujeto es un ser humano. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" puede utilizarse indistintamente

con "sujeto" y "ser humano".

Como se usa en el presente documento, los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significan una cantidad de compuesto de Fórmula (I) o una forma, composición o medicamento del mismo que alcance una concentración plasmática diana que sea eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o dolencia en cuestión como se describe en el presente documento y, por lo tanto, produzca el efecto terapéutico, mejorador, inhibidor o preventivo deseado en un sujeto que lo necesita. En un aspecto, la cantidad eficaz puede ser la cantidad requerida para tratar el trastorno o dolencia en un sujeto o paciente, más específicamente, en un ser humano.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Un aspecto proporcionado en el presente documento es un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa.

Un aspecto proporcionado en el presente documento es un método de

uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un método de uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa.

Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un método de uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz de la composición farmacéutica para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa.

En un aspecto, los métodos de uso de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita que comprende, administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa, el compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede administrar a un sujeto que lo necesita por diversas vías en cantidades que den como resultado un efecto beneficioso o terapéutico.

En un aspecto, las vías de administración incluyen, pero sin limitación,

oral, intravenosa, intradérmica, intratecal, intramuscular, subcutánea, intranasal, inhalación, transdérmica, tópica, transmucosa, intracraneal, epidural e intrasinovial.

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede administrarse por vía oral a un sujeto que lo necesita en una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una forma del mismo, para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa, como se proporciona en el presente documento.

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede administrarse por vía oral, con o sin comida o agua.

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede administrarse por vía sistémica (por ejemplo, por vía parenteral) a un sujeto que lo necesita.

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede administrar por una vía que permita que el compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, atraviese la barrera hematoencefálica (por ejemplo, por vía oral).

En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede administrar junto con una o más terapias adicionales que pueden administrarse por la misma vía o una vía de administración diferente.

En otro aspecto, la dosis y frecuencia de administración del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo en una cantidad eficaz para inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa para tratar o mejorar una

enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite se puede administrar por un facultativo, a la luz de factores relacionados con el sujeto que requiere tratamiento, minimizando al mismo tiempo cualquier efecto secundario.

Los factores que se pueden tener en cuenta incluyen la gravedad del estado patológico, la salud general del sujeto, edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, el momento y la frecuencia de administración, combinación(es) de fármacos, sensibilidades de reacción y tolerancia/respuesta a la terapia.

La dosis y la frecuencia de administración del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se pueden ajustar con el tiempo para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo para mantener un efecto deseado.

En un aspecto, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, administrada como monoterapia a un paciente, estando la cantidad eficaz en un intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg/kg/día, o de aproximadamente 1,0 mg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día, en una dosis individual, dividida o continua para un paciente o sujeto que tiene un peso en un intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 kg (pudiendo ajustarse la dosis para pacientes o sujetos por encima o por debajo de este intervalo, particularmente, niños de menos de 40 kg). La dosis puede administrarse como una dosis por kilogramo, una dosis por metro cuadrado o una dosis plana expresada en una unidad de peso (por ejemplo, miligramos,

gramos).

En otro aspecto, la cantidad eficaz es una dosis administrada al sujeto que puede aumentarse o disminuirse dependiendo de la respuesta del sujeto. La cantidad eficaz para el sujeto también dependerá de diferentes factores, incluyendo el peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto. Se espera que el sujeto adulto típico tenga un peso medio en un intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 kg. En consecuencia, una cantidad eficaz para un paciente dado puede determinarse de acuerdo con la habilidad y el juicio de un médico experto en la materia.

En un aspecto, las dosis diarias de monoterapia pueden ajustarse basándose en el peso del sujeto o paciente, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede formular para suministrarlo como monoterapia a aproximadamente 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,55, 0,60, 0,65, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 10, 20, 50, 75 o 100 mg/kg/día o cualquier intervalo entremedias.

En otro aspecto, una dosis diaria puede ajustarse en función del peso del sujeto o paciente se pueden administrar como una dosis única, dividida o continua.

En otro aspecto, una dosis diaria del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede administrar más de una vez al día, como una vez, dos veces, tres veces o más al día.

En otro aspecto, una dosis del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede administrar más de una vez por

semana, como una vez, dos veces, tres veces o más por semana.

En otro aspecto, la cantidad eficaz puede ser una dosis administrada al sujeto dos veces por semana en días diferentes, en donde la segunda dosis en una semana sigue a la primera en tres días, y en donde la primera dosis en una semana siguiente sigue a la segunda dosis en una semana anterior en cuatro días. En otro aspecto, a un sujeto se le pueden administrar una o más dosis de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, en donde la cantidad eficaz puede no ser la misma para cada dosis.

En un aspecto, una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, puede variar de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 500 mg/kg/día. Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento o en un método para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, pretende incluir una cantidad administrada diariamente, semanalmente, cada dos semanas seleccionada en un intervalo de aproximadamente 0,01 ng a aproximadamente 3500 mg; de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 3500 mg; de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 3500 mg; de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3500 mg; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3500 mg; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente

3000 mg; de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1500 mg; de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1500 mg; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1500 mg; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg; de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg; o, de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 1500 mg.

En un aspecto, la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, puede estimarse inicialmente por los resultados de ensayos de cultivo celular o de modelos humanos o modelos animales pertinentes, tal como el modelo animal de ratón, chimpancé, tití o tamarino. También pueden utilizarse modelos animales pertinentes para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración adecuados. La toxicidad y la eficacia terapéutica se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población). La proporción de la dosis entre el efecto tóxico y terapéutico se denomina índice terapéutico, y puede expresarse como la proporción, DL_{50}/DE_{50}. En otro aspecto, la cantidad eficaz es tal que se consigue un gran índice terapéutico. En otro aspecto, la dosis administrada está dentro de un intervalo de concentraciones en plasma que incluyen una CE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

Más específicamente, la relación concentración-efecto biológico (farmacodinámica) observada con respecto al compuesto de Fórmula (I), o una

forma o composición farmacéutica del mismo, sugiere una concentración plasmática diana que varía de aproximadamente 0,001 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 0,01 µg/ml a aproximadamente 20 µg/ml, de aproximadamente 0,05 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml o de aproximadamente 0,1 µg/ml a aproximadamente 5 µg/ml. Para conseguir estas concentraciones en plasma, el compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, se puede administrar en dosis que varían de 0,001 µg a 100.000 mg, dependiendo de la vía de administración en dosis únicas, divididas o continuas para un paciente que pesa entre aproximadamente 40 y aproximadamente 100 kg (pudiendo ajustarse la dosis para pacientes por encima o por debajo de este intervalo de peso, particularmente para niños de menos de 40 kg).

En otro aspecto, un método para prevenir, tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, al sujeto, en donde la cantidad eficaz es una dosis seleccionada entre una dosis en un intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 225 mg a

aproximadamente 275 mg, de aproximadamente 225 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 275 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 275 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg, y similares, administrada por vía oral una vez, dos veces o tres veces por semana.

En otro aspecto, un método para prevenir, tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, al sujeto, en donde la cantidad eficaz se administra una vez, dos veces o tres veces cada dos semanas.

En otro aspecto, un método para prevenir, tratar o mejorar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I), o una forma o composición farmacéutica del mismo, al sujeto, en donde la cantidad eficaz se administra una vez, dos veces o tres veces cada dos semanas.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Algunos aspectos de la presente descripción incluyen el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en una composición farmacéutica tratar o mejorar un trastorno o dolencia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o

una forma del mismo en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto de la presente descripción incluye el uso de una composición farmacéutica del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en la preparación de un kit que comprende la composición farmacéutica del compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo e instrucciones para administrar el compuesto para tratar o mejorar el trastorno o dolencia en un sujeto que lo necesita.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" significa un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular para alcanzar un pH fisiológicamente compatible, que varía de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 11. En determinados aspectos, la composición farmacéutica se formula para alcanzar un pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 7. En otros aspectos, la composición farmacéutica se formula para alcanzar un pH de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 8.

El término " excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente para la administración de un agente farmacéutico, tal como los compuestos descritos en el presente documento. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden determinarse en parte por la composición particular que se administre, así como por el modo particular de administración

y/o la forma de dosificación. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen vehículos, disolventes, estabilizantes, adyuvantes, diluyentes, *etc.* En consecuencia, existe una gran diversidad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas para los presentes compuestos descritos en el presente documento (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences).

Los excipientes adecuados pueden ser moléculas portadoras que incluyen grandes macromoléculas de metabolización lenta, tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos y anticuerpos inactivos. Otros excipientes ilustrativos incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes quelantes tales como EDTA; hidratos de carbono, tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, también conocida como HPMC), ácido esteárico; líquidos tales como aceites, agua, solución salina, glicerol y etanol; agentes humectantes o emulsionantes; sustancias tamponadoras del pH; y similares. También se incluyen liposomas dentro la definición de excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular en cualquier forma adecuada para el uso previsto descrito en el presente documento. Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sólidos, soluciones líquidas, emulsiones y suspensiones, mientras que las formulaciones inhalables adecuadas para la administración pulmonar incluyen líquidos y polvos. Formulaciones alternativas incluyen jarabes, cremas, pomadas, comprimidos y sólidos liofilizados que pueden reconstituirse con un

disolvente fisiológicamente compatible antes de su administración.

Cuando se desean para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones no acuosas, polvos dispersables o gránulos (incluyendo partículas micronizadas o nanopartículas), emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes y elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para el uso junto con comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosas, carbonato cálcico o sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico; agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica, povidona reticulada, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como povidona, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, donde el principio activo se mezcla con un diluyente

sólido inerte, por ejemplo celulosas, lactosa, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en donde el principio activo se mezcla con un medio no acuoso u oleoso, tales como glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

En otros aspectos, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse como suspensiones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de una suspensión. En otros aspectos más, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse como gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión mediante la adición de uno o más excipientes.

Los excipientes adecuados para su uso junto con suspensiones incluyen agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma arábiga, agentes de dispersión o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un oxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhidro (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano); y agentes espesantes, tales como carbómero, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, tales como ácido acético, p-hidroxi-benzoato de metilo y/o n-

propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto; fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán; y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión oleaginosa o emulsión acuosa inyectable estéril. Dicha emulsión o suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,2-propanodiol. La preparación inyectable estéril también puede prepararse en

forma de polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse asimismo ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser sustancialmente insolubles en agua y poco solubles en la mayoría de disolventes próticos farmacéuticamente aceptables y aceites vegetales, pero generalmente solubles en ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, ácidos caprílico y cáprico) o triglicéridos y en ésteres de propilenglicol de ácidos grasos de cadena media. Por lo tanto, en la descripción se contemplan compuestos que se han modificado mediante sustituciones o adiciones de restos químicos o bioquímicos que los hacen más adecuados para su administración (por ejemplo, aumento de la solubilidad, bioactividad, palatabilidad, disminución de reacciones adversas, etc.), por ejemplo, por esterificación, glicosilación, PEGilación, etc.

En determinados aspectos, el compuesto descrito en el presente documento se formula para administración oral en una composición de base lipídica adecuada para compuestos de baja solubilidad. En general, las formulaciones a base de lípidos pueden mejorar la biodisponibilidad oral de dichos compuestos. Por ello, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una forma del mismo, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de ácidos grasos de cadena media

o ésteres de propilenglicol de los mismos (por ejemplo, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos comestibles, tales como ácidos grasos caprílico y cáprico) y tensioactivos farmacéuticamente aceptables, tales como polisorbato 20 u 80 (también denominado Tween® 20 o Tween® 80, respectivamente) o aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40.

En otros aspectos, la biodisponibilidad de los compuestos de baja solubilidad puede mejorarse usando técnicas de optimización del tamaño de partículas que incluyen la preparación de nanopartículas o nanosuspensiones usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Las formas compuestas presentes en tales preparaciones incluyen formas amorfas, parcialmente amorfas, parcialmente cristalinas o cristalinas.

En aspectos alternativos, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más potenciadores de la solubilidad acuosa, tales como una ciclodextrina. Los ejemplos no limitativos de ciclodextrina incluyen hidroxipropilo, hidroxietilo, glucosilo, maltosilo y derivados de maltotriosilo de α-, β- y γ-ciclodextrina e hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBC). En determinados aspectos, la composición farmacéutica comprende además HPBC en un intervalo de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % o de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 10 %. La cantidad de potenciador de la solubilidad empleada puede depender de la cantidad del compuesto en la composición.

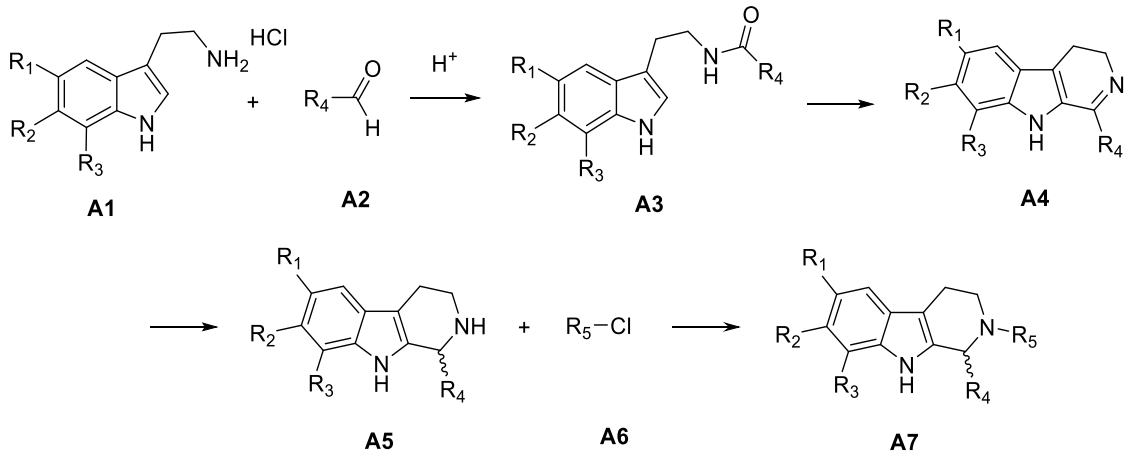
MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Como se divulga en el presente documento, los métodos generales para preparar los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos como se

describe en el presente documento están disponibles por metodología sintética convencional bien conocida. Muchos de los materiales de partida están disponibles en el mercado o, cuando no están disponibles, pueden prepararse usando las vías que se describen a continuación usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Los esquemas sintéticos proporcionados en el presente documento comprenden etapas de reacción múltiples, cada una de las cuales pretende sostenerse por sí misma y puede realizarse con o sin alguna etapa o etapas precedentes o posteriores. En otras palabras, se contempla cada una de las etapas de reacción individuales de los esquemas sintéticos proporcionados en el presente documento.

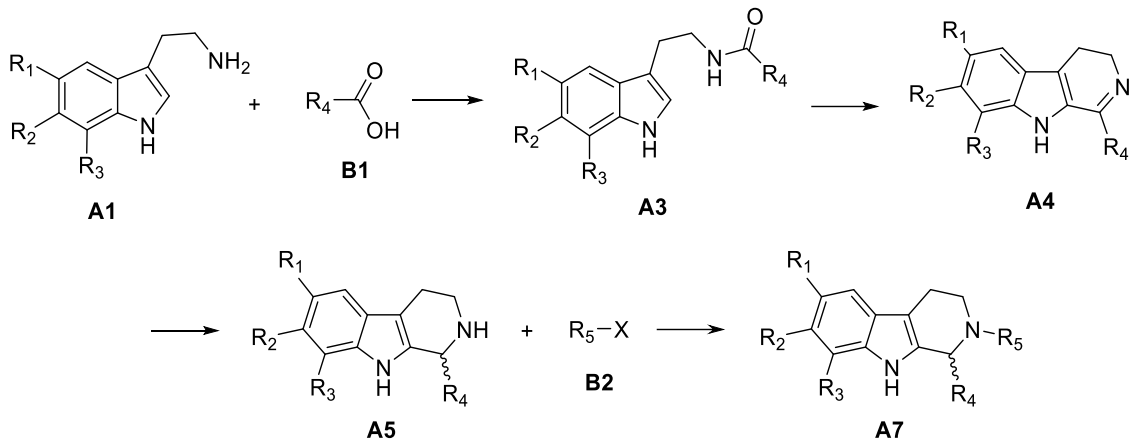
Esquema A:

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se describe en el Esquema A a continuación:



Esquema B:

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema B a continuación:



EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos incluyen ilustraciones representativas no limitantes de aspectos de los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen métodos no limitantes para preparar compuestos específicos de Fórmula (I).

EJEMPLOS SINTÉTICOS ESPECÍFICOS

Para ayudar a comprender el alcance de los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento, se incluyen los siguientes ejemplos sintéticos generales y específicos. Entre otras cosas, estos ejemplos ilustran la preparación de determinados compuestos representativos. Los expertos en la materia entenderán que las técnicas descritas en estos ejemplos representan técnicas, como se ha descrito por los expertos en la materia, que funcionan bien en la práctica sintética, y por lo tanto constituyen modos preferidos para la práctica de las mismas. Sin embargo, debe apreciarse que los expertos en la materia, a la luz de la presente divulgación, que se pueden hacer muchos cambios en los métodos específicos que se divulgan y aun así obtener un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu y alcance de la presente descripción.

Aparte de los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario, todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, datos experimentales, etcétera, usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se entienden como modificados por el término "aproximadamente". En consecuencia, todas estas cifras representan aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se pretendan obtener mediante una reacción o como resultado de condiciones experimentales variables. Por lo tanto, dentro de un intervalo esperado de reproducibilidad experimental, el término "aproximadamente", en el contexto de los datos resultantes, se refiere a un intervalo para los datos proporcionados que puede variar de acuerdo con una desviación típica de la media. Del mismo modo, para los resultados experimentales proporcionados, los datos resultantes pueden redondearse hacia arriba o hacia abajo para presentar los datos de forma coherente, sin pérdida de cifras significativas. Si bien los intervalos numéricos y los parámetros que establecen la caracterización de los compuestos de Fórmula (I) o una forma de los mismos descritos en el presente documento son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos de trabajo se indican de la manera más precisa posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente una desviación estándar que es un intervalo de valores que resulta necesariamente del error experimental.

El término "Rac", como se usa en los esquemas de flujo sintéticos más adelante, indica que el material de partida o el producto final son mezclas racémicas con una configuración relativa tal como se muestra. La configuración relativa de los compuestos en la mezcla racémica puede o no haberse determinado. Los datos de RMN 2D para ciertas mezclas racémicas se han

obtenido sin asignación de un diastereoisómero particular a una configuración. En un ejemplo representado en el presente documento, la mezcla racémica de un compuesto se puede representar como un diastereómero que tiene una configuración relativa (S,S), en donde el producto aislado obtenido incluye las configuraciones absolutas de diastereómeros (S,S) y (R,R). En otro ejemplo representado en el presente documento, la mezcla racémica de un compuesto se puede representar como un diastereómero que tiene una configuración relativa (S,S), en donde el producto aislado obtenido incluye las configuraciones absolutas de enantiómeros (S,S) y (S,R). En otro ejemplo representado en el presente documento, la mezcla racémica se puede representar sin la designación de ninguna configuración relativa (es decir, enlaces de línea plana), en donde el producto aislado obtenido incluye las configuraciones absolutas de diastereómeros (S,S), (R,R), (S,R) y (R,S). Las tablas Estructura y Nombre mostradas más arriba reflejan los diastereómeros individuales o enantiómeros que se espera encontrar en las mezclas racémicas obtenidas.

Las configuraciones relativas se determinaron basándose en RMN; cuando los datos de RMN mostraron claramente la configuración relativa, se asignó la configuración relativa; en los casos en los que los datos de RMN eran ambiguos, la configuración relativa se asignó basándose en el entendimiento de los expertos en la materia. En algunos ejemplos, las configuraciones absolutas se determinaron basándose en datos biológicos; en donde, basándose en la actividad biológica, se sabía que el enantiómero más activo en C1 era el enantiómero (S), mientras que se sabía que el enantiómero (R) era relativamente inactivo. En algunos casos, como se describe en el presente documento, la configuración absoluta se determinó basándose en la configuración absoluta del

ácido quiral o catalizador utilizado. En otros casos, como se describe en el presente documento, la configuración absoluta se determinó basándose en la síntesis asimétrica de un diastereómero y el uso de RMN comparativa para determinar la configuración absoluta del otro diastereómero en una mezcla racémica.

Los reactivos y disolventes se usaron tal como se adquirieron (de una variedad de proveedores), excepto cuando se indica. Todas las reacciones se realizaron en atmósfera inerte a menos que se indique otra cosa. Cuando sea aplicable, el término "Celite" se usa como se muestra en los siguientes ejemplos para representar la marca comercial CELITE® (marca de tierra de diatomeas). Cuando sea aplicable, las separaciones cromatográficas se realizaron utilizando técnicas y equipos comúnmente disponibles, tal como, por ejemplo, usando un sistema CombiFlash® Rf de ISCO. Cuando sea aplicable, Los espectros de RMN se obtuvieron utilizando técnicas y equipos comúnmente disponibles, tal como, por ejemplo, usando un espectrómetro Bruker Avance III^{500} con disolventes deuterados tales como, por ejemplo, DMSO-d_6 o disolvente residual como patrón. Cuando sea aplicable, los puntos de fusión se determinaron usando técnicas y equipos comúnmente disponibles, tales como, por ejemplo, usando un OptiMelt® MPA100 de SRS (valores obtenidos sin corrección/calibración). Cuando sea aplicable, Los análisis por TLC o LCMS se realizaron usando técnicas y equpos comúnmente disponibles tal como, por ejemplo, utilizando placas Aldrich de 254 nm con soporte de vidrio (60 Å, 250 µm), visualizadas usando tinciones UV e I_2. Cuando sea aplicable, los espectros de masas ESI se obtuvieron usando técnicas y equipos comúnmente disponibles, tal como, por ejemplo, usando un sistema de UPLC® de ACQUITY, con valores mostrados

como $[M+H]^+$ o $[M-H]^-$, a menos que se indique otra cosa. Cuando sea aplicable, la estructura del producto o la configuración relativa se confirmó usando unidades estructurales quirales y analizando los desplazamientos químicos relativos de las señales relevantes usando espectroscopia de RMN. Cuando sea aplicable, la estructura del producto se estableció mediante espectroscopia RMN 2D, incluyendo COSY, HSQC, HMBC, NOESY.

Se proporcionan las siguientes abreviaturas para garantizar que los términos usados en el presente documento no sean ambiguos para un experto en la materia:

Abreviatura	**Significado**
AcOH u HOAc	ácido acético
ACN o MeCN	acetonitrilo
$AlMe_3$	trimetilaluminio
APC	dímero de cloruro de alilpaladio (II)
ac.	acuoso
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
Boc_2O	dicarbonato de di-terc-butilo
CsOAc	acetato de cesio
$CHCl_3$	cloroformo o triclorometano
18-Corona-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano
DCM o CH_2Cl_2	diclorometano
DI	desionizado
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DME	dimetoxietano

Abreviatura	Significado
DMF	dimetil formamida
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
eq., o equiv.	equivalente
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	Hexafluorofosfato de Azabenzotriazol Tetrametil Uronio
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
h, hr, min, s	hora (h o hr), minuto (min), segundo(s)
iPrMgCl*LiCl	complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
iPrOAc	acetato de isopropilo
K_2CO_3	carbonato potásico
K_3PO_4	fosfato potásico
KOtBu o t-BuOK	*terc*-butóxido potásico
LDA	diisopropilamida de litio
LC/MS, LCMS o LC-MS	cromatografía líquida - espectroscopía de masas
MeOH	metanol
MeCN	acetonitrilo
$MeNH_2$ x HCl	clorhidrato de metilamina

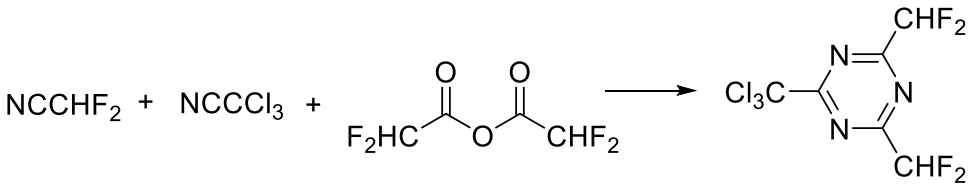
Abreviatura	Significado
MS	espectroscopía de masas
p.f.	punto de fusión (mostrado en ºCentígrados)
MPS	peroximonosulfato de potasio ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$)
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
$NaHCO_3$	bicarbonato sódico
NaHMDS	hexametildisilazida sódica
$NaIO_4$	peryodato de sodio
NaOH	hidróxido sódico
NaOtAm	*terc*-pentóxido sódico
NaOMe	metóxido sódico
NaOEt	etóxido de sodio
NaOtBu	*terc*-butóxido sódico
Na_2SO_4	sulfato sódico
NCS	N-clorosuccinimida
NEt_3	trietilamina
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
NIS	N-yodosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
Oxono	peroximonosulfato de potasio
PCl_5	percloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo

Abreviatura	Significado
PCy_3	triciclohexilfosfina
[Pd]	paladio
Pd/C^o	paladio sobre carbono
$Pd_2(dba)_3$ o Pd_2dba_3	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II)
$PdCl_2(ACN)$	bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II)
$PdCl_2$(alilo)	dímero de cloroalilpaladio (II)
$[Pd(OAc)_2]_3$	acetato de paladio (II)
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
EP	éter de petróleo
$POCl_3$	oxicloruro de fósforo
PPh_3	trifenilfosfina
psi	presión en libras por pulgada cuadrada
Pt/C	platino sobre carbono
PTSA	ácido p-toluenosulfónico
Q-Phos o QPhos	1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*c-butilfosfino)ferroceno
TA	temperatura ambiente
MFR	matraz de fondo redondo
RuPhos	diciclohexil-[2-[2,6-di(propan-2-iloxi)fenil]fenil]fosfano
RuCl[(*R,R*)-TsDPEN](mesitileno)	[N-[(1*R*,2*R*)-2-(amino-κN)-1,2-difeniletil]-4-metilbencenosulfonamidato-κN]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio

Abreviatura	Significado
RuCl(p-cimeno)[(*R,R*)-Ts-DPEN]	[N-[(1*R*,2*R*)-2-(amino-κN)-1,2-difeniletil]-4-metilbencenosulfonamidato-κN]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metil-4-(1-metiletil)benceno]-rutenio
TBSO u OTBS	*terc*-butildimetilsililoxi
TCDI	1,1'-tiocarbonildiimidazol
t-Bu	terc-butilo
TEA, NEt_3, Et_3N	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPEA	triisoproplil etil amina
Tol	*p*-toluílo
TsOH X H_2O	ácido p-toluenosulfónico monohidratado
TsO	p-toluenosulfoniloxi
UPLC	cromatografía líquida de ultra alto rendimiento
Xphos o XPhos	2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo
XPhos Pd G3	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio (II)

Ejemplo 1

Síntesis de 2,4-bis(difluorometil)-6-(triclorometil)-1,3,5-triazina

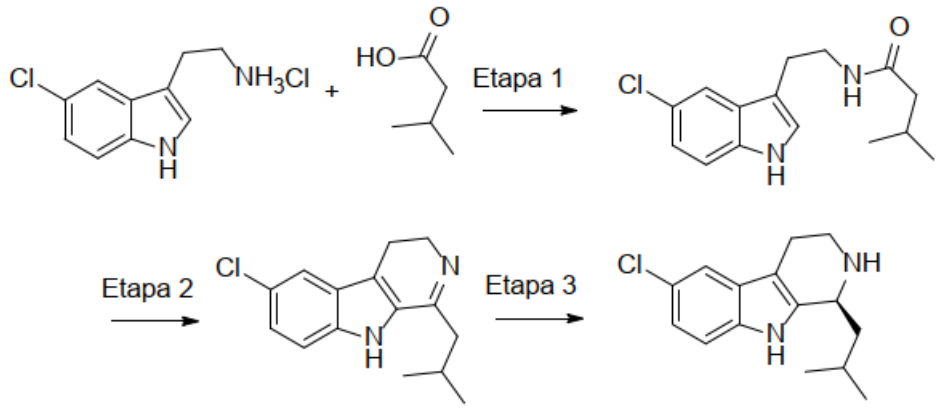


Se condensó amoniaco (~50 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas y de 100 ml a -78 °C y se añadió difluoroacetonitrilo ($NCCHF_2$) (5,71 g, 74,2 mmol) al sistema en una porción en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El amoniaco restante se eliminó de la mezcla de reacción por evaporación rotatoria. El sólido resultante se lavó abundantemente con argón y se disolvió en diclorometano (50 ml). Se añadió tricloroacetonitrilo ($NCCCl_3$) (7,44 ml, 74,2 mmol) mediante una jeringa a 0 °C. Después de agitar durante 4 horas a 0 °C, se añadió difluoroanhídrido acético (26,6 g, 148 mmol) a la solución a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante una noche. El disolvente y los ácidos orgánicos resultantes se eliminaron por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-80 % de hexanos:CH_2Cl_2 para proporcionar 2,4-bis(difluorometil)-6-(triclorometil)-1,3,5-triazina en forma de un aceite transparente (11,2 g, 37,5 mmol, rendimiento del 51 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (t, J = 56 Hz, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 174,0, 170,8 (t, J = 26 Hz), 110,5 (t, J = 242 Hz), 93,6; ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ 123,72 (d, 52,8 Hz).

El producto, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo **1** arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.

Ejemplo 2

Procedimiento General A para la síntesis asimétrica de carbolina



Etapa 1: Un matraz de fondo redondo de 3 bocas se cargó con ácido 3-metilbutanoico (38,8 g, 380 mmol), diisopropiletilamina (89,2 g, 690 mmol) y N,N-dimetilformamida (400 ml, 5170 mmol, 14,9), se añadió una solución de HATU (170 g, 438,154 mmol) en N,N-dimetilformamida (400 ml, 5170 mmol) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (80 g, 346,14 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 14 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 l) a la mezcla de reacción y el sólido se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío, para dar N-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]-3-metil-butanamida (87 g, 312,1 mmol, rendimiento del 90,2 %) en forma de un sólido amorfo.

Etapa 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con N-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]-3-metil-butanamida (87 g, 312,1 mmol) y se suspendió en acetonitrilo seco (500 ml). Se añadió cloruro de fosforilo (30 ml, 323 mmol) en una porción y la mezcla se dejó en agitación a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C, se inactivó mediante la adición de MeOH, y el sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo. Después, el sólido obtenido se suspendió entre $NaHCO_3$ (saturado, ac.) y DCM (MeOH al 5 %). Después de agitar la mezcla bifásica y disolver todos los sólidos, la fase orgánica se separó y la fase acuosa

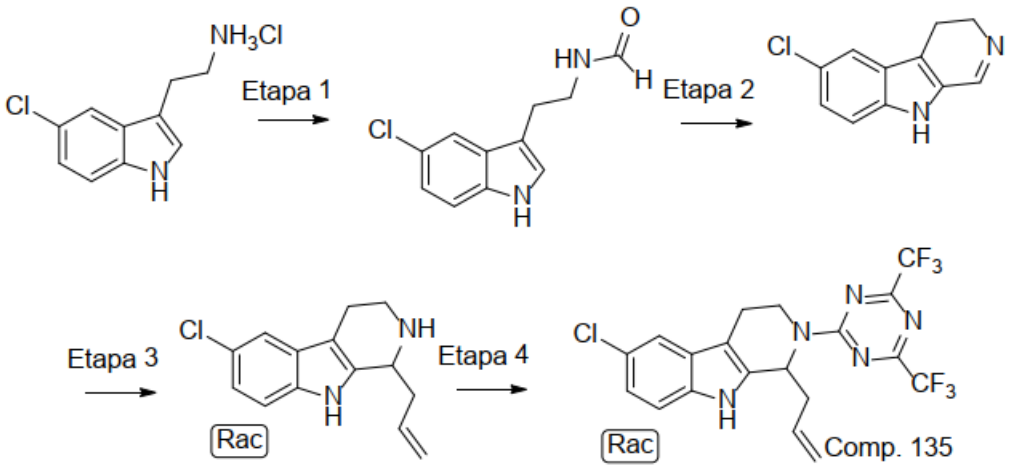
se extrajo 3 veces con DCM (MeOH al 5 %). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar 6-cloro-1-isobutil-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol (37 g, 141,9 mmol, rendimiento del 45,5 %) en forma de un sólido amorfo.

Etapa 3: Un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con una entrada de argón se cargó con 6-cloro-1-isobutil-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol (4,7 g, 18 mmol) en diclorometano (50 ml, 780,0 mmol). Se añadieron RuCl[(R,R)-TsDpen](Mesitileno) (250 mg, 0,361 mmol) y complejo de ácido fórmico y trietilamina 5:2 (16 g, 36,253 mmol), el matraz se puso en una atmósfera de argón, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h, después de lo cual los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en acetonitrilo, se filtró, el sólido se lavó con K_2CO_3 (ac. 2 M), y después se secó al vacío para proporcionar un enantiómero (1S)-6-cloro-1-isobutil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (3,7 g, 14 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido amorfo. MS m/z 263,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,86 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,38 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 9,63 Hz, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,54-2,55 (m, 1H), 2,17 (s a, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,45-1,54 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,38 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,63 Hz, 3H)

El producto, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo **2** arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.

Ejemplo 3

Síntesis del Compuesto 135



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de una sola boca equipado con agitación magnética se cargaron clorhidrato de 5-clorotriptamina (21 g, 85,6 mmol) y formiato de etilo (exceso, suficiente para sumergir completamente los sólidos). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (22 ml, 158 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C a reflujo durante 48 horas. Después de 48 horas, la reacción se completó según se determinó mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, produciendo N-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]formamida en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. 22,7 g, rendimiento del 119 %, el producto contiene clorhidrato de trietilamina. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de una sola boca equipado con agitación magnética se cargaron N-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]formamida (17,4 g 78,1 mmol) y acetonitrilo (175 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota cloruro de fosforilo (22 ml, 237 mmol). La mezcla de reacción

se retiró del baño de hielo y se dejó en agitación durante una noche. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 50 ml). Los sólidos se dejaron secar en el filtro. El producto 6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-2-io se aisló en forma de una sal sólida de color blanco (10 g) con un contraión no especificado. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de una sola boca equipado con agitación magnética se cargaron 6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-2-io (5 g, 24,3 mmol) y THF (100 ml). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de alilmagnesio (1 mol/l, 98 ml, 98 mmol) en éter dietílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 horas, momento en el que todo el material de partida se consumió según se determinó mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado, se extrajo con MeOH al 10 % en DCM y se concentró para dar una mezcla racémica de 1-alil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en bruto en forma de un sólido de color castaño. MS m/z 247,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 10,92 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8. Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 5,97-5,80 (m, 1H), 5,14-5,02 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 3,2, 8,0 Hz, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H).

El producto, obtenido como se ha descrito en la Etapa 3 arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.

Etapa 4: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargaron 1-alil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (19 mg, 0,08

mmol), 4-DMAP (10 mg, 0,08 mmol), acetonitrilo (0,5 ml) y 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (35 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color negro y se convirtió en solución tras la adición de 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina. Después de 5 minutos, la reacción se completó según se determinó mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró directamente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla racémica del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, rendimiento del 59 %) MS m/z 460,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,77-2,96 (m, 4 H) 3,55-3,68 (m, 1 H) 4,93-5,05 (m, 2 H) 5,08-5,22 (m, 1 H) 5,75-5,91 (m, 1 H) 5,92-6,02 (m, 1 H) 7,04-7,16 (m, 1 H) 7,34-7,43 (m, 1 H) 7,47-7,56 (m, 1 H) 11,16-11,28 (m, 1 H)

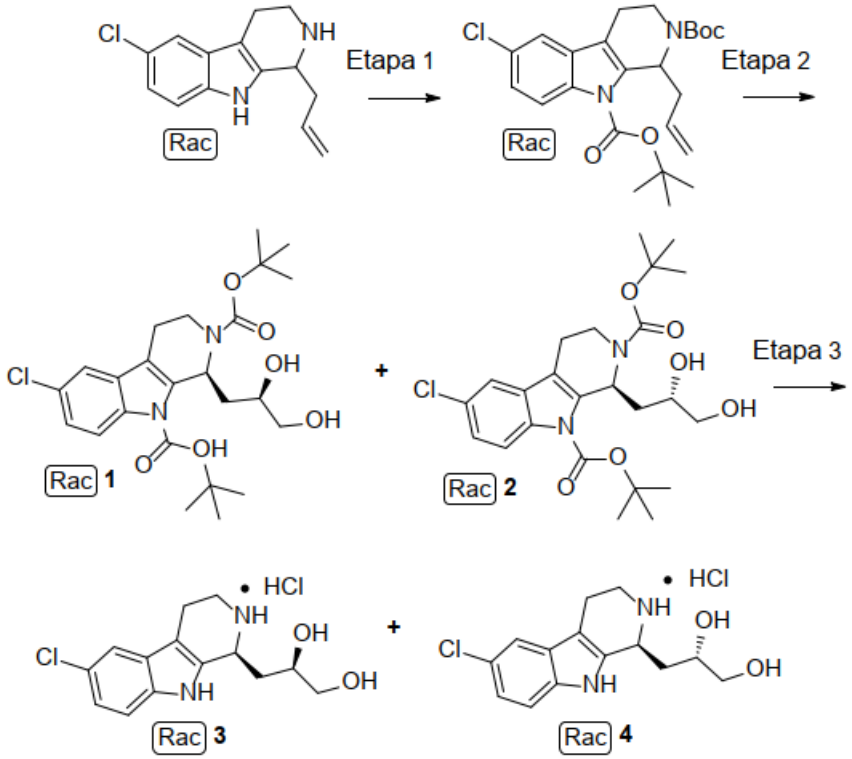
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **3**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
134	MS m/z 476,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,39-7,37(d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,09-7,06 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, J = 8,4 Hz), 6,08-6,05 (m, 1H), 4,96-4,92 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 12,4 Hz), 4,71 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 1H), 1,85 (s, 3H)

Comp.	Datos
280	MS m/z 446,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 7,52 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,18-6,09 (m, 1H), 5,37 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,97 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,90 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H)
281	MS m/z 247,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,51-7,50 (m, 1H), 7,36-7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,09-7,06 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, J = 8,4 Hz), 6,58-6,56 (m, 1H), 5,83-5,68 (m, 2H), 5,00-4,95 (dd, 1H, J = 4,4 Hz, J = 12,8 Hz), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 3H)

Ejemplo 4

Procedimiento general para la síntesis de diastereómeros de diol



Etapa 1: A un matraz de fondo redondo de una sola boca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de 1-alil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (0,97 g, 3,9 mmol) y 4-DMAP (180 mg, 1,5 mmol). El matraz de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió DCM (10 ml), THF (10 ml), trietilamina (1,5 ml, 11 mmol) y Boc_2O (1,9 ml, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. Después de agitar durante 16 horas, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla resultante se concentró directamente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla racémica de 1-alil-6-cloro-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo en bruto en forma de un sólido de color blanco. (1,7 g, rendimiento del 97 %). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de 1-alil-6-cloro-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo (105 mg, 0,23 mmol), osmiato potásico (VI) dihidrato (8 mg, 0,02 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (40 mg, 0,34 mmol). El matraz de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y la reacción se continuó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetona (1,5 ml) y agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de 16 horas, la reacción se completó según se determinó mediante análisis por LCMS. La reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla racémica (Rac 1) de (S)-

6-cloro-1-((S)-2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo y (R)-6-cloro-1-((R)-2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo; y, una mezcla racémica (Rac 2) de (S)-6-cloro-1-((R)-2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo y (R)-6-cloro-1-((S)-2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo.

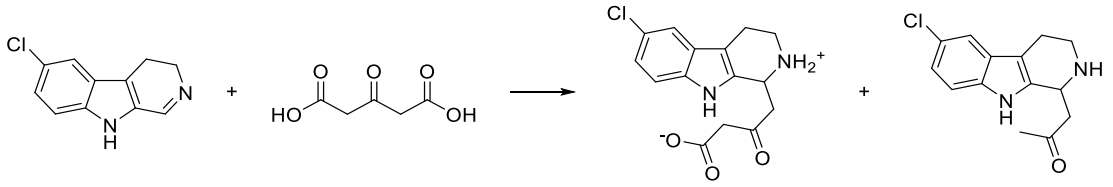
Etapa 3: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó la mezcla racémica (Rac 1) de (S)-6-cloro-1-((S)-2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo y (R)-6-cloro-1-((R)-2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo (225 mg, 0,47 mmol) y ácido clorhídrico en dioxano (5 ml, 20 mmol, 4 mol/l). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de 24 horas, se formó un precipitado y se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con dioxano. Los sólidos se secaron al vacío para dar una mezcla racémica (Rac 3) de sal clorhidrato de (S)-3-((S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol y sal clorhidrato de (R)-3-((R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol en forma de un sólido de color blanco. (129 mg, rendimiento del 87 %) MS m/z 281,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 (s a, 1 H) 2,05-2,19 (m, 2 H) 2,92 (s a, 2 H) 3,37-3,37 (m, 1 H) 3,39-3,48 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,77 (s a, 1 H) 4,83 (s a, 2 H) 5,34 (s a, 1 H) 5,76 (s, 1 H) 7,11 (d a, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,92 (d a, *J* = 8,38 Hz, 1 H) 9,64 (s a, 1 H) 11,36 (s, 1 H)

Etapa 4: Usando el procedimiento de la Etapa 3, la mezcla racémica (Rac 2) de (S)-6-cloro-1-((R)-2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo y (R)-6-cloro-1-((S)-2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo se usó para obtener una mezcla racémica (Rac 4) de sal clorhidrato de (S)-3-((R)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol y sal clorhidrato de (R)-3-((S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol, MS m/z 281,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,85 (dt, *J* = 14,54, 9,36 Hz, 1 H) 2,36 (d a, *J* = 14,76 Hz, 1 H) 2,84-2,98 (m, 2 H) 3,28-3,50 (m, 8 H) 3,91 (d a, *J* = 4,75 Hz, 1 H) 4,79 (s a, 1 H) 7,07-7,14 (m, 1 H) 7,39 (m, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 9,10 (s a, 1 H) 9,32 (s a, 1 H) 11,35 (s, 1 H)

Los productos, obtenidos como se ha descrito en el Ejemplo **4** arriba, se usaron como unidades estructurales en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.

Ejemplo 5

Procedimiento general B para la síntesis de diastereómeros de diol



Se puso cloruro de 6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-2-io (3,5 g, 14,6 mmol) en un matraz y se suspendió en 180 ml de una mezcla 2:1 de MeOH/agua. Se añadió bicarbonato de sodio (15 g, 17,5 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de la adición de ácido 3-oxopentanodioico (3,4 g, 23,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA, después de lo cual el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua

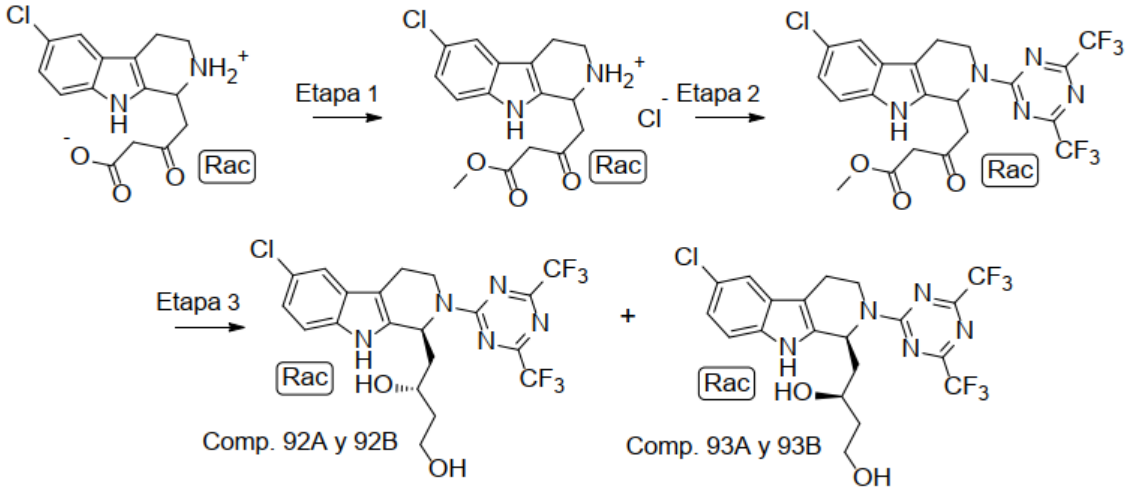
seguido de acetonitrilo y después se secó al vacío para proporcionar una mezcla racémica de 3,5 g (11 mmol, rendimiento del 79 %) de ácido 4-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3-oxo-butanoico.

El filtrado de agua/acetonitrilo se recogió, se basificó con una solución ac. 2 M de NaOH y se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla racémica de 1-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propan-2-ona como un subproducto (150 mg, 0,6 mmol, rendimiento del 4 %).

Los productos, obtenidos como se ha descrito en el Ejemplo **5** arriba, se usaron como unidades estructurales en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.

Ejemplo 6

Síntesis de los Compuestos 92A y 92B y los Compuestos 93A y 93B



Etapa 1: Una mezcla racémicas de ácido 4-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3-oxo-butanoico (6,1 g, 20 mmol) se suspendió en 120 ml de MeOH y se añadieron 60 ml de HCl 3 M en MeOH. La mezcla se agitó a TA durante 16 horas. La suspensión se concentró a presión reducida y el sólido se

lavó con metanol para proporcionar una mezcla racémica 3,3 g (9,1 mmol, rendimiento del 46 %) de clorhidrato de 4-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3-oxo-butanoato de metilo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: La mezcla racémica de clorhidrato de 4-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-3-oxo-butanoato de metilo (840 mg, 2,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,0 g, 8,0 mmol) se suspendieron en 50 ml de MeCN. A la mezcla se le añadió 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (1,6 g 4,7 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar una mezcla racémica de 4-[2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]-3-oxo-butanoato de metilo (560 mg, 1,1 mmol, rendimiento del 44 %). MS m/z 358,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Un matraz se cargó con la mezcla racémica de -4-[2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]-3-oxo-butanoato de metilo (520 mg-, 1,0 mmol) y se lavó abundantemente con argón. El material se disolvió en DCM (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de DIBAL-H (1 mol/l) en hexanos (4,9 ml, 4,9 mmol) y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La solución se enfrió 0 °C y se inactivó con 5 ml de NaOH acuoso 2 M. Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 30 min, la capa orgánica se repartió y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar una mezcla racémica del Compuesto 92A (3R)-4-{(1S)-2-[4,6-

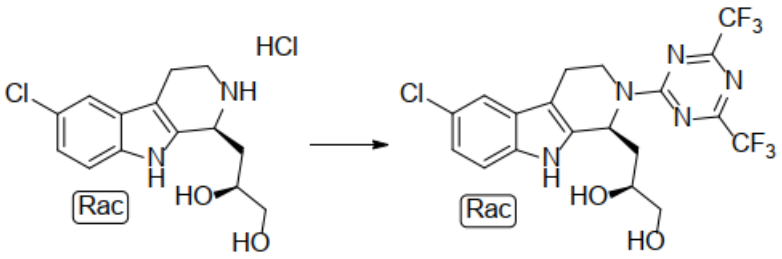
bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,3-diol y el Compuesto 92B (3S)-4-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,3-diol (110 mg, rend. del 22 %) y una mezcla racémica del Compuesto 93A (3S)-4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,3-diol y el Compuesto 93B (3R)-4-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,3-diol (92 mg, rendimiento del 19 %).

Compuesto 92A/B MS m/z 508,1 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,72-3,51 (m, 1H), 3,48 (dd, *J* = 10,0, 5,4 Hz, 2H), 2,83 (ddd, *J* = 32,9, 13,7, 4,8 Hz, 2H), 2,21-1,89 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,58-1,40 (m, 1H). No se determinó la configuración relativa entre los diastereómeros; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular.

Compuesto 93A/B MS m/z 508,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 9,4, 4,0 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 13,1, 5,2 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,77-3,53 (m, 2H), 3,47 (c, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (ddd, *J* = 27,2, 13,7, 5,1 Hz, 2H), 2,26-1,94 (m, 2H), 1,54 (c, *J* = 6,4 Hz, 2H). No se determinó la configuración relativa entre los diastereómeros; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular.

Ejemplo 7

Síntesis de los Compuestos 89A y 89B



Comp. 89A y 89B

En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de clorhidrato de (S)-3-((S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol (20 mg, 0,06 mmol), DIPEA (1 ml) y acetonitrilo (1 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el que se formó una solución. En la mezcla de reacción se cargaron 4-DMAP (9 mg, 0,07 mmol) y 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (26 mg, 0,08 mmol). Después de 15 minutos, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar una mezcla racémica del Compuesto 89A (S)-3-((S)-2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol y el Compuesto 89B (R)-3-((R)-2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol en forma de un sólido de color blanco. (9 mg, rendimiento del 29 %) MS m/z 494,0 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,94-2,04 (m, 1 H) 2,13-2,22 (m, 1 H) 2,68-2,91 (m, 2 H) 3,21-3,31 (m, 3 H) 3,49 (s a, 1 H) 3,58 (td, *J* = 12,73, 4,31 Hz, 1 H) 4,50-4,60 (m, 2 H) 4,94 (dd a, *J* = 13,01, 5,00 Hz, 1 H) 6,12-6,18 (m, 1 H) 7,06 (d, *J* = 8,74 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 11,20 (s, 1 H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero

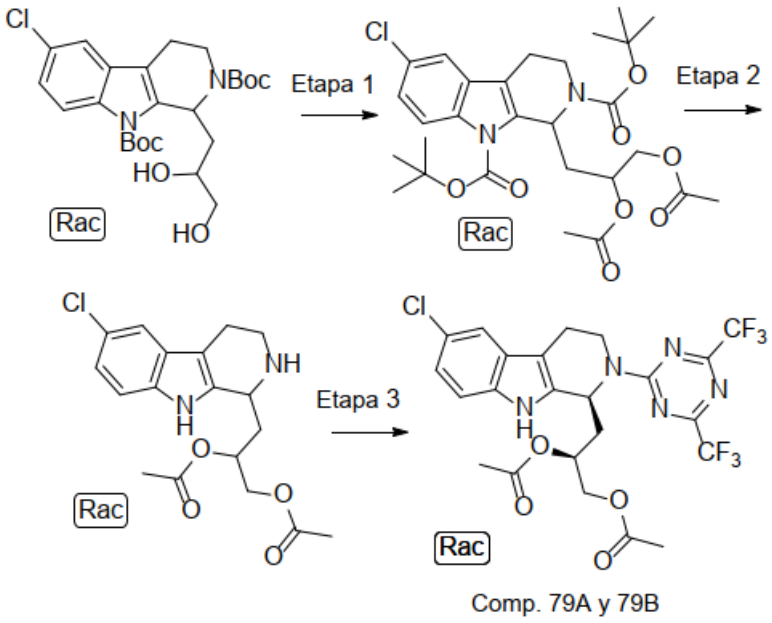
particular.

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **7**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
90	MS m/z 494,1 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,98 (ddd, *J* = 14,32, 10,07, 3,75 Hz, 1 H) 2,18 (td, *J* = 11,98, 1,94 Hz, 1 H) 2,73-2,91 (m, 2 H) 3,20-3,31 (m, 2 H) 3,44-3,53 (m, 1 H) 3,54-3,62 (m, 1 H) 4,51-4,60 (m, 2 H) 4,95 (dd, *J* = 13,13, 5,00 Hz, 1 H) 6,16 (dd, *J* = 9,26, 3,50 Hz, 1 H) 7,06 (dd, *J* = 8,57, 2,06 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H) 11,21 (s a, 1 H)
151A y 151B	MS m/z 458,2 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,94 (ddd, *J* = 14,20, 10,26, 3,44 Hz, 1 H) 2,11-2,20 (m, 1 H) 2,71-2,89 (m, 2 H) 3,22-3,30 (m, 2 H) 3,44-3,55 (m, 2 H) 4,56-4,62 (m, 2 H) 4,99 (dd, *J* = 13,26, 4,50 Hz, 1 H) 6,16 (d, *J* = 9,34 Hz, 1 H) 6,75 (t, *J* = 53,66 Hz, 1 H) 6,81 (t, *J* = 53,53 Hz, 1 H) 7,05 (dd, *J* = 8,57, 2,06 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J* = 2,13 Hz, 1 H) 11,22 (s, 1 H)

Ejemplo 82

Síntesis de los Compuestos 79A y 79B



Comp. 79A y 79B

Etapa 1: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de 6-cloro-1-(2,3-dihidroxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo (43 mg, 0,09 mmol), DCM (0,4 ml), 4-DMAP (10 mg, 0,09 mmol), NEt_3 (0,045 ml, 0,32 mmol) y anhídrido acético (0,022 ml, 0,23 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se puso directamente sobre una columna de gel de sílice para la purificación, dando un solo producto. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis ni purificación adicional.

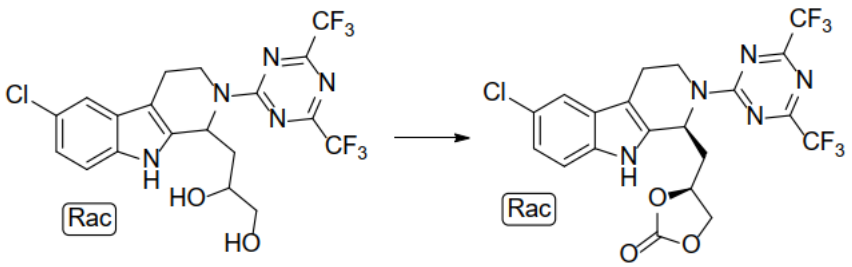
Etapa 2: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de 6-cloro-1-(2,3-diacetoxipropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2,9-dicarboxilato de di-terc-butilo (40 mg, 0,07 mmol), DCM (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml). La reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se determinó que la

reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La reacción se interrumpió con trietilamina, se disolvió en EtOAc, se lavó con NaCl saturado (3 x), se secó sobre $NaSO_4$ y se concentró. El concentrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicional.

Etapa 3: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de diacetato de 3-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diílo (20 mg, 0,06 mmol), acetonitrilo (1 ml), 4-DMAP (9 mg, 0,07 mmol) y 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (26 mg, 0,08 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se concentró directamente en una atmósfera de nitrógeno y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar una mezcla racémica del Compuesto 79A diacetato de (2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propano-1,2-diílo y el Compuesto 79B diacetato de (2R)-3-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propano-1,2-diílo en forma de un sólido de color blanco. (9 mg, rendimiento del 36 %) MS m/z 578,0 $[M-H]^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,99 (d, *J* = 4,25 Hz, 6 H) 2,33-2,41 (m, 2 H) 2,74-2,89 (m, 2 H) 3,59-3,69 (m, 1 H) 4,01 (dd, *J* = 12,19, 5,07 Hz, 1 H) 4,29 (dd, *J* = 11,94, 2,44 Hz, 1 H) 4,88-4,97 (m, 2 H) 6,01-6,07 (m, 1 H) 7,08 (d a, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H)

Ejemplo 9

Síntesis de los Compuestos 199A y 199B



Comp. 199A y 199B

En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de 3-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol (29 mg, 0,058 mmol, 1,0 equiv.), piridina (0,2 ml) y fosgeno al 15 % en Tol (0,041 ml, 0,4 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de 15 minutos, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La mezcla de reacción se concentró directamente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla racémica del Compuesto 199A (4S)-4-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolan-2-ona y el Compuesto 199B (4R)-4-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolan-2-ona en forma de un sólido de color blanco. (15 mg, rendimiento del 49 %) MS m/z 520,0 $[M-H]^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,38-2,47 (m, 1 H) 2,72-2,92 (m, 2 H) 3,28-3,33 (m, 1 H) 3,53-3,62 (m, 1 H) 4,17 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 4,53 (t, *J* = 8,25 Hz, 1 H) 4,88-4,98 (m, 2 H) 6,13 (d a, *J* = 9,88 Hz, 1 H) 7,08 (d a, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 11,36 (s, 1 H)

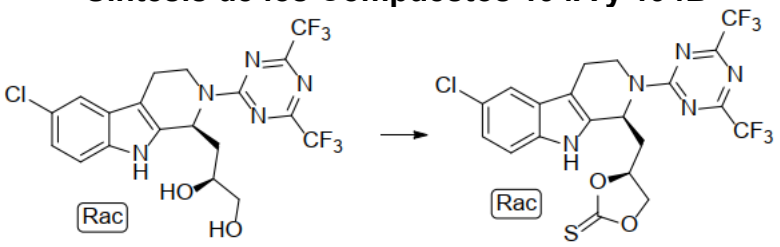
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **9**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y

condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
32	MS m/z 534,1 [M-H]-. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,00-2,23 (m, 2 H) 2,37 (dt, *J* = 6,75, 3,38 Hz, 1 H) 2,71-2,95 (m, 2 H) 3,54-3,72 (m, 1 H) 4,16 (dd, *J* = 10,19, 7,57 Hz, 1 H) 4,35-4,43 (m, 1 H) 4,48 (dd, *J* = 10,26, 7,00 Hz, 1 H) 4,66 (dd, *J* = 10,38, 3,88 Hz, 1 H) 4,94 (dd a, *J* = 13,26, 4,88 Hz, 1 H) 5,93 (dd, *J* = 10,63, 2,75 Hz, 1 H) 7,09 (dd, *J* = 8,57, 1,81 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J* = 1,13 Hz, 1 H) 11,24 (s, 1 H)
200A y 200B	MS m/z 520,0 [M-H]$^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,36-2,48 (m, 1 H) 2,56-2,65 (m, 1 H) 2,72-2,82 (m, 1 H) 2,85-2,93 (m, 1 H) 3,30-3,31 (m, 1 H) 3,60-3,69 (m, 1 H) 4,51-4,63 (m, 2 H) 4,91-5,02 (m, 2 H) 5,90 (d a, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,09 (dd, *J* = 8,57, 1,81 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 11,14 (s, 1 H)

Ejemplo 10

Síntesis de los Compuestos 194A y 194B



Comp. 194A y 194B

En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de 3-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol (430 mg, 0,9 mmol)

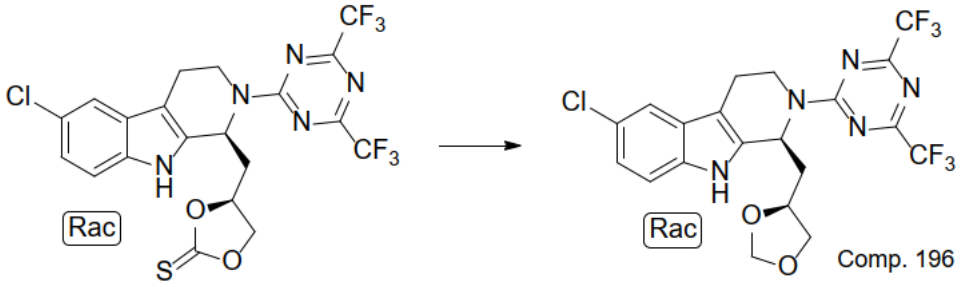
y DCM (25 ml). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. En la reacción se cargó 4-DMAP (100 mg, 0,8 mmol), piridina (0,75 ml, 9,3 mmol) y tiofosgeno (0,1 ml, 1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla racémica del Compuesto 194A (4S)-4-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolano-2-tiona y el Compuesto 194B (4R)-4-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1,3-dioxolano-2-tiona en forma de un sólido de color amarillo. (400 mg, rendimiento del 86 %) MS m/z 538,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,58 (s, 1 H) 2,74-2,93 (m, 2 H) 3,56-3,66 (m, 1 H) 4,43-4,53 (m, 1 H) 4,75-4,87 (m, 1 H) 4,89-5,01 (m, 1 H) 5,15-5,25 (m, 1 H) 6,13-6,22 (m, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,05-7,13 (m, 1 H) 7,33-7,43 (m, 1 H) 7,46-7,55 (m, 1 H) 11,31-11,43 (m, 1 H)

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **10**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
195A y 195B	MS m/z 536,0 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,42-2,48 (m, 1 H) 2,64-2,80 (m, 2 H) 2,85-2,93 (m, 1 H) 3,34 (s a, 2 H) 3,66 (t a, *J* = 11,67 Hz, 1 H) 4,79-4,88 (m, 2 H) 4,97 (d a, *J* = 10,99 Hz, 1 H) 5,27 (s a, 1 H) 5,90 (d a, *J* = 10,99 Hz, 1 H) 7,10 (d a, *J* = 7,02 Hz, 1 H) 7,42 (d a, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,51 (s a, 1 H) 11,12 (s a, 1 H)

Ejemplo 11

Síntesis del Compuesto 196



En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de (S)-4-(((S)-2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)-1,3-dioxolano-2-tiona y (R)-4-(((R)-2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)-1,3-dioxolano-2-tiona (350 mg, 0,7 mmol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (9 mg, 0,06 mmol), hidruro de trifenilestaño (460 mg, 1,3 mmol) y tolueno (15 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 minutos. Después de 15 minutos, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se puso directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla racémica de 2-[4,6-bis(trifluorometil)-

1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxolan-4-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color blanco. (100 mg, rendimiento del 30 %) MS m/z 508,2 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,98 (ddd, *J* = 14,32, 10,07, 3,75 Hz, 1 H) 2,18 (td, *J* = 11,98, 1,94 Hz, 1 H) 2,73-2,91 (m, 2 H) 3,20-3,31 (m, 2 H) 3,44-3,53 (m, 1 H) 3,54-3,62 (m, 1 H) 4,51-4,60 (m, 2 H) 4,95 (dd, *J* = 13,13, 5,00 Hz, 1 H) 6,16 (dd, *J* = 9,26, 3,50 Hz, 1 H) 7,06 (dd, *J* = 8,57, 2,06 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H) 11,21 (s a, 1 H)

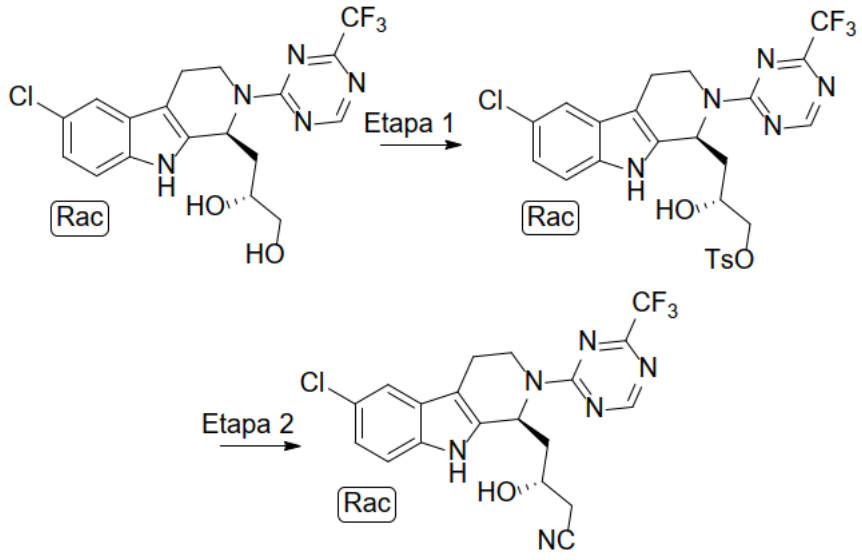
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **11**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
197A y 197B	MS m/z 506,2 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,16-2,27 (m, 1 H) 2,30-2,39 (m, 1 H) 2,72-2,92 (m, 2 H) 3,63 (td, *J* = 12,57, 4,00 Hz, 1 H) 3,76 (t, *J* = 6,75 Hz, 1 H) 3,91-4,06 (m, 1 H) 4,17 (quint., *J* = 6,47 Hz, 1 H) 4,69 (s, 1 H) 4,92 (s, 1 H) 4,93-5,02 (m, 1 H) 5,89 (d a, *J* = 8,25 Hz, 1 H) 7,08 (d a, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 11,20 (s, 1 H)

Comp.	Datos
198A y 198B	MS m/z 470,2 $[M-H]^-$ ^{1}H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 2,16-2,34 (m, 2 H) 2,73-2,91 (m, 2 H) 3,35-3,43 (m, 1 H) 3,43-3,58 (m, 1 H) 3,83-4,00 (m, 1 H) 4,15-4,32 (m, 1 H) 4,77-4,89 (m, 1 H) 4,94-5,06 (m, 1 H) 5,06-5,20 (m, 1 H) 6,09-6,21 (m, 1 H) 6,29-6,68 (m, 2 H) 7,06-7,15 (m, 1 H) 7,28-7,42 (m, 1 H) 7,42-7,53 (m, 1 H) 9,28-9,42 (m, 1 H)

Ejemplo 12

Síntesis de los Compuestos 155A y 155B



Comp. 155A y 155B

Etapa 1: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó una mezcla racémica de (S)-3-((S)-6-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol y (R)-3-((R)-6-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propano-1,2-diol (150 mg, 0,4 mmol), DCM (2 ml), NEt_3 (0,06 ml, 0,4 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (70 mg, 0,4 mmol). La

reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de 16 horas, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se puso directamente sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (85 mg, rendimiento del 42 %) y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó cianuro de sodio (35 mg, 0,71 mmol), una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((S)-6-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-hidroxipropil 4-metilbencenosulfonato y (R)-3-((R)-6-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-hidroxipropilo (87 mg, 0,13 mmol) y DMSO (1,0 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno, después se calentó a 60 °C y se dejó en agitación durante 20 minutos. Después de 20 minutos, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La mezcla se diluyó con agua desionizada, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla racémica del Compuesto 155A (3R)-4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-hidroxibutanonitrilo y el Compuesto 155B (3S)-4-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-3-hidroxibutanonitrilo en forma de un sólido de color blanco. (10 mg, rendimiento del 20 %) MS m/z 504,3 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,07-2,24 (m, 2 H) 2,60-2,68 (m, 1 H) 2,72-2,91 (m, 3 H) 3,50-3,63 (m, 1 H)

3,94-4,03 (m, 1 H) 4,94 (dd, *J* = 13,32, 5,19 Hz, 1 H) 5,38 (d, *J* = 5,63 Hz, 1 H) 5,99 (t, *J* = 7,13 Hz, 1 H) 7,08 (dd, *J* = 8,63, 2,13 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H) 11,11 (s, 1 H).

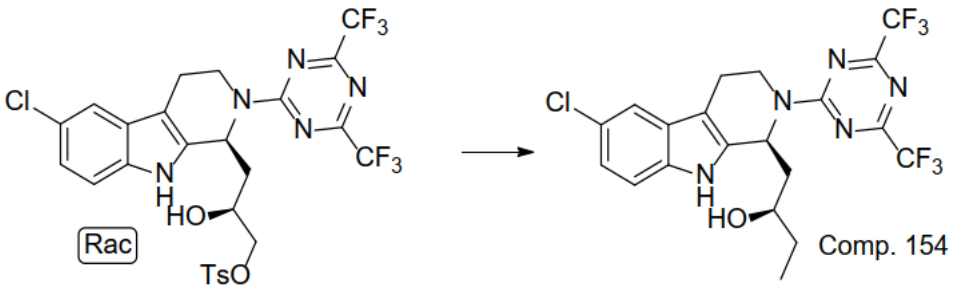
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **12**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
76A y 76B	MS m/z 508,1 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,00-2,17 (m, 2 H) 2,74-2,92 (m, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 3,24-3,27 (m, 2 H) 3,53- 3,61 (m, 1 H) 3,66 (s a, 1 H) 4,70 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H) 4,94 (dd, *J* = 13,32, 5,07 Hz, 1 H) 6,13 (dd, *J* = 8,88, 4,00 Hz, 1 H) 7,06 (dd, *J* = 8,57, 2,06 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H) 11,20 (s, 1 H)
77A y 77B	MS m/z 508,1 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,90-2,02 (m, 1 H) 2,12-2,32 (m, 1 H) 2,72-2,92 (m, 2 H) 3,23-3,30 (m, 5 H) 3,53-3,64 (m, 1 H) 3,82-3,89 (m, 1 H) 4,71 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H) 4,94 (dd, *J* = 13,32, 4,94 Hz, 1 H) 6,07 (dd, *J* = 9,94, 4,44 Hz, 1 H) 7,07 (dd, *J* = 8,57, 2,06 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,47 (d, *J* = 2,00 Hz, 1 H) 11,12 (s, 1 H)

Comp.	Datos
156A y 156B	MS m/z 517,2 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 9,6, 5,3 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 17,8, 7,3 Hz, 2H), 2,95-2,68 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,25-1,91 (m, 3H), 1,73-1,56 (m, 1H).
157A y 157B	MS m/z 517,2 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 13,4, 5,3 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,61 (dt, *J* = 12,7, 6,7 Hz, 2H), 3,07-2,70 (m, 2H), 2,28-1,95 (m, 2H), 1,68 (ddt, *J* = 28,9, 14,8, 8,1 Hz, 2H), 0,91-0,76 (m, 1H).

Ejemplo 13

Síntesis del Compuesto 154

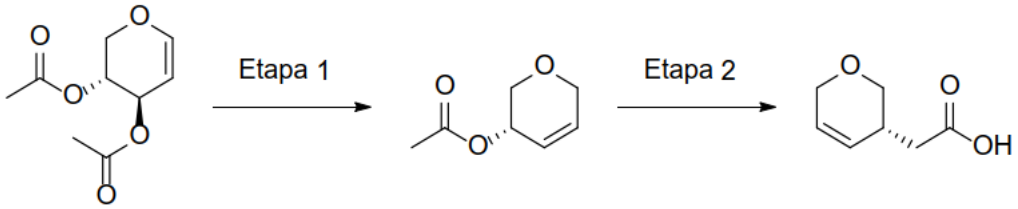


En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó yoduro de cobre (200 mg, 1,0 mmol). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. En la mezcla de reacción se cargó THF (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C, y después se añadió gota a gota una solución de bromuro de metil magnesio en dibutil éter

(1,8 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos a -40 °C. A la reacción se le añadió una mezcla racémica de 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((S)-2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-hidroxipropil y 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((R)-2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-hidroxipropilo (300 mg, 0,46 mmol) en THF (1 ml). La reacción se dejó en agitación durante 1 hora a -40 °C. Después de 1 hora, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El concentrado en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y HPLC preparativa de fase inversa para dar (2R)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butan-2-ol en forma de un sólido de color blanco. (2,0 mg, rendimiento del 1 %) MS m/z 494,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72-0,85 (m, 3 H) 1,24-1,44 (m, 2 H) 1,88-2,11 (m, 2 H) 2,65-2,87 (m, 2 H) 3,34-3,46 (m, 1 H) 3,46-3,61 (m, 1 H) 4,28-4,42 (m, 1 H) 4,79-4,95 (m, 1 H) 5,97-6,11 (m, 1 H) 6,95-7,06 (m, 1 H) 7,18-7,35 (m, 1 H) 7,36-7,46 (m, 1 H) 11,07-11,20 (m, 1 H).

Ejemplo 14

Síntesis de ácido (R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-3-il)acético



Etapa 1: En un vial con tapón a rosca equipado con una barra de agitación

magnética se cargó acetato de [(3R,4R)-4-acetoxi-3,4-dihidro-2H-piran-3-ilo](1,7 g, 8,5 mmol) y DCM (6 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilsilano (0,85 ml, 5,31 mmol) en una porción, seguido de dietileterato de trifluoruro de boro (0,62 ml, 4,9 mmol) gota a gota (cuidado: exotermia). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos y después se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 5-50 % en hexanos, dando un aceite transparente que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicional.

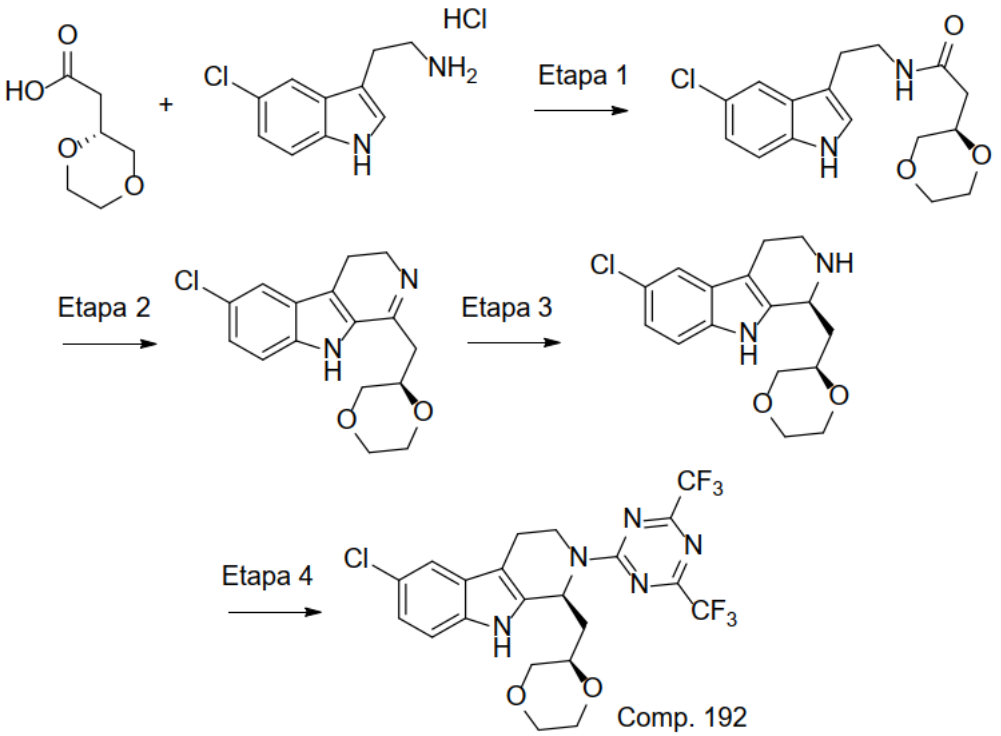
Etapa 2: En un vial de centelleo secado a la llama, relleno con argón, se cargaron THF (30 ml) y diisopropilamina (3,6 ml, 26 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y después se añadió n-butil litio en hexanos (2,5 mol/l, 9,3 ml, 23 mmol). La solución de diisopropilamida de litio resultante (LDA) se dejó en agitación a -78 °C durante 10 minutos. A la solución de LDA se le añadió acetato de (3S)-3,6-dihidro-2H-piran-3-ilo] (3 g, 21 mmol) en THF (15 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 ° durante 45 minutos. A la reacción se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMSCl) (4,26 g, 27,4 mmol) disuelto en N,N′-dimetilpropilenourea (DMPU) (15 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a -78 °C, después se puso en un baño de hielo y se dejó en agitación durante 30 minutos más. Después, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 horas, después se diluyó con n-pentano y se lavó con agua DI (3 x). El agua se extrajo de nuevo con n-pentano. El n-pentano se pasó a través de un tubo de

secado y se concentró a sequedad. El aceite resultante se disolvió en tolueno (90 ml) y se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, y después se concentró directamente a sequedad. El aceite en bruto se disolvió en THF (35 ml) y agua (15 ml) y se calentó a 70 °C durante 3 horas, después se diluyó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con éter dietílico (2 x). Después, la capa acuosa se acidificó con HCl 2 N hasta pH ~ 2. Después, la capa acuosa ácida se extrajo con diclorometano (DCM) (3 x). Los extractos orgánicos se pasaron a través de un tubo de secado y se concentraron para dar el producto deseado ácido (R)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-3-il)acético en forma de un aceite en bruto (1,5 g, rendimiento del 52 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ ppm 2,18-2,39 (m, 2 H) 2,41-2,54 (m, 1 H) 3,37-3,47 (m, 1 H) 3,64-3,77 (m, 1 H) 3,90-4,03 (m, 2 H) 5,54-5,73 (m, 2 H).

El producto, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo **14** arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.

Ejemplo 15

Síntesis del Compuesto 192



Etapa 1: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargaron ácido 2-[(2R)-1,4-dioxan-2-il]acético (125 mg, 0,7 mmol), THF (1,5 ml), NEt_3 (0,22 ml, 1,6 mmol), HATU (315 mg, 0,8 mmol) y cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilamonio (168 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de 3 horas, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 2 N, NaOH 2 N, y bicarbonato saturado, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. El concentrado en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una espuma de color blanco. (140 mg, rendimiento del 60 %). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó (R)-N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-(1,4-dioxan-2-il)acetamida (400

mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadieron acetonitrilo (10 ml) y cloruro de fosforilo (0,25 ml, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaOH al 20 % hasta que el pH fue > 11. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar un sólido. (318 mg, rendimiento del 84 %). El material resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó (R)-1-((1,4-dioxan-2-il)metil)-6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol (318 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. En la mezcla de reacción se cargó DCM (15 ml), complejo 5:2 de ácido fórmico y trietilamina (0,6 ml) y RuCl[(R,R)-TSDPEN](mesitileno) (20 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 hora, precipitó un producto y se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por columna de fase inversa para dar un sólido de color blanco (120 mg, rendimiento del 37 %). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: En un vial con tapón a rosca equipado con agitación magnética se cargó (S)-1-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (65 mg, 0,2 mmol), acetonitrilo (1 ml) y DIPEA (0,5 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una

atmósfera de nitrógeno. En mezcla de reacción se enfrió a 0 ˚C. A la mezcla de reacción se cargaron 4-DMAP (23 mg, 0,2 mmol) y 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (70 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. El producto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color blanco. (65 mg, rendimiento del 67 %) MS m/z 520,1 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,03-2,11 (m, 2 H) 2,71-2,91 (m, 2 H) 3,21-3,31 (m, 2 H) 3,37-3,46 (m, 1 H) 3,47-3,63 (m, 3 H) 3,68-3,77 (m, 1 H) 3,84 (dd, *J* = 11,26, 2,13 Hz, 1 H) 4,94 (dd, *J* = 13,32, 4,94 Hz, 1 H) 6,02 (dd, *J* = 9,19, 4,44 Hz, 1 H) 7,08 (dd, *J* = 8,63, 2,00 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H) 11,11 (s, 1 H)

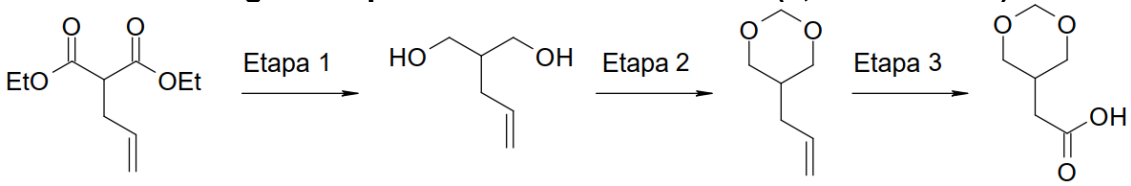
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **15**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
191A y 191B	MS m/z 522,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (d, J = 80,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 29,1, 8,6 Hz, 1H), 7,11 -7,03 (m, 1H), 6,22 -5,98 (m, 1H), 4,94 (dd, J = 13,4, 4,8 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 11,3, 2,2 Hz, 1H), 3,76 -3,70 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 15,1, 7,8 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,46 -3,37 (m, 1H), 3,36 -3,15 (m, 2H), 2,91 -2,71 (m, 2H), 2,15 -1,90 (m, 2H)
193	-^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,90-2,00 (m, 1 H) 2,01-2,12 (m, 1 H) 2,68-2,90 (m, 2 H) 3,14-3,30 (m, 2 H) 3,41-3,53 (m, 3 H) 3,58-3,66 (m, 2 H) 3,68-3,75 (m, 1 H) 4,93 (dd a, *J* = 13,45, 4,69 Hz, 1 H) 6,19 (d a, *J* = 8,38 Hz, 1 H) 7,03-7,10 (m, 1 H) 7,30 (d, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,45-7,49 (m, 1 H) 11,32 (s, 1 H)
219A y 219B	MS m/z 521,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (d, J = 57,2 Hz, 1H), 7,51 -7,44 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 23,5, 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dt, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 6,21 -5,94 (m, 1H), 4,92 (dd, J = 13,4, 4,7 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,3, 2,3 Hz, 1H), 3,67 (ddd, J = 8,9, 6,2, 2,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,46 (dd, J = 9,4, 3,5 Hz, 2H), 3,43 -3,24 (m, 3H), 2,85 -2,69 (m, 2H), 2,13 –1,98 (m, 2H).
314	MS m/z 516,0 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,3 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 7,06 (d a, J = 8,63 Hz, 1H), 6,19 (d a, J = 10,13 Hz, 1H), 6,02 (d a, J = 8,25 Hz, 1H), 5,81 (d a, J = 10,0 Hz, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,01 (s a, 2H), 3,75 (dd a, J = 10,88, 4,38 Hz, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,37 (d a, J = 5,38 Hz, 1H), 2,91-2,73 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,13-9,14 (m, 2H)

Comp.	Datos
315	MS m/z 516,0 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,3 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35-7,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,07-7,05 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,94-5,90 (m, 1H), 5,77-5,67 (m, 2H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,22-2,47 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H)

Ejemplo 16

Procedimiento general para la síntesis de ácido 2-(1,3-dioxan-5-il)acético



Etapa 1: Una solución de 2-alilpropanodioato de dietilo (10,0 ml, 51,4 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de LAH (6,17 g, 154 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C durante 30 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que se determinó que se había completado por TLC. Después de enfriar a 0 °C, a la mezcla de reacción se le añadieron 6,0 ml de agua, 6,0 ml de solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico y 18 ml de agua, en este orden. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió algo de MgSO4, y después se agitó durante 15 min más. La suspensión se filtró a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-alilpropano-1,3-diol en forma de un aceite incoloro (5,80 g, 49,9 mmol, rendimiento del 97,1 %) y el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,74-5,88 (m, 1H), 5,02-5,13 (m, 2H), 3,60-3,88 (m, 4H), 2,08 (t, *J* = 6,94 Hz, 2H), 1,84-1,93 (m, 1H)

Etapa 2: Se añadieron bromuro de litio (2,17 g, 25,0 mmol) y ácido (1*S*)-(+)-canfor-10-sulfónico (3,00 g, 12,8 mmol) a una solución de 2-alilpropano-1,3-diol (5,80 g, 49,9 mmol) en dimetoximatano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 50 °C, momento en el que se determinó que se había completado por TLC. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por destilación a 18 mbar con una bomba de vacío Buchi y el bloque de calentamiento se ajustó a 160 °C. El material con un intervalo de ebullición de 58-60 °C se recogió para obtener 5-alil-1,3-dioxano (4,20 g, 32,8 mmol, rendimiento del 65,6 %) en forma de un material oleoso incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,58-5,73 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 2H), 4,87-4,92 (m, 1H), 4,56-4,63 (m, 1H), 3,91-4,01 (m, 2H), 3,29-3,41 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 3H)

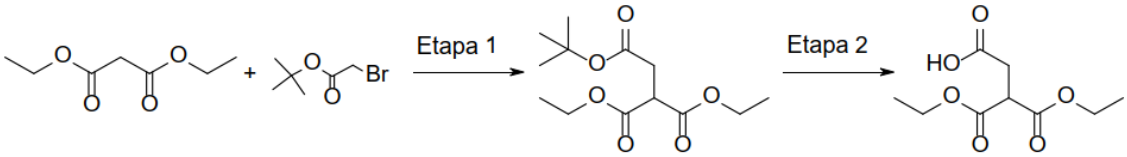
Etapa 3: Se disolvió 5-alil-1,3-dioxano (4,20 g, 32,8 mmol) en una mezcla de ACN (82 ml) y agua (82 ml) a ta. A la solución se le añadieron cloruro de rutenio (0,272 g, 1,31 mmol) y peryodato sódico (31,5 g, 144 mmol) en una porción (precaución: ¡reacción exotérmica!). La suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, momento en el que se determinó que se había completado por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHSO_3$ acuoso saturado (150 ml) a 0 °C (precaución: ¡evento exotérmico!), después se agitó durante 1 h más. Se añadió una solución 2,0 M de NaOH (~200 ml) para ajustar a pH >9, y después la capa acuosa se lavó con DCM (2 x 150 ml). A la solución acuosa se le añadió una solución 2 M de HCl (~100 ml) para ajustar a pH <2 a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$/IPA (3:1) (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre MgSO4, se filtraron y después se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(1,3-dioxan-5-il)acético (3,40 g, 23,3 mmol, rendimiento del 71,0 %) en forma de un material oleoso de color amarillo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4,91 (d, *J* = 6,25 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 6,25 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 11,38, 3,50 Hz, 2H), 3,66 (dd, *J* = 11,38, 6,50 Hz, 2H), 2,50 (d, *J* = 7,13 Hz, 2H), 2,25-2,35 (m, 1H)

El producto, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo **16** arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.

Ejemplo 17

Procedimiento para la síntesis de ácido 4-etoxi-3-(etoxicarbonil)-4-oxobutanoico

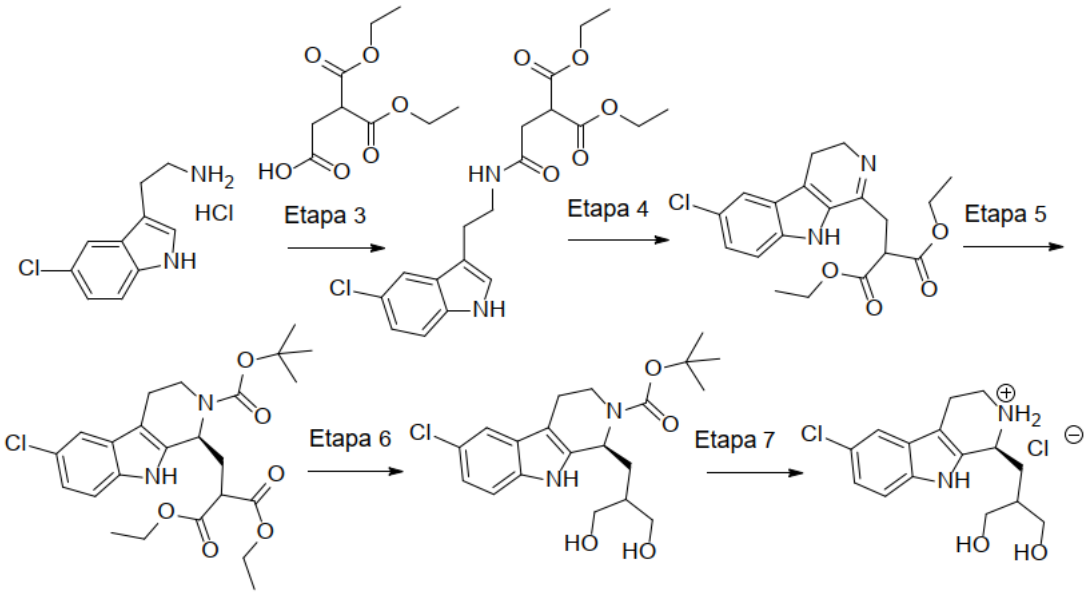


Etapa 1: A una suspensión de hidruro sódico en aceite (al 60 % en masa, 1,30 g, 32,5 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0 °C se le añadió propanodioato de dietilo (5 g, 31,2 mmol) gota a gota. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (6,76 g, 32,9 mmol) a la mezcla en agitación, se formó una suspensión de color blanco, que se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico (20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a

presión reducida. El etano-1,1,2-tricarboxilato de 2-(terc-butil) 1,1-dietilo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de etano-1,1,2-tricarboxilato de 2-(terc-butil) 1,1-dietilo en diclorometano (100 ml) se le añadió TFA (40 g, 333,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Todos los volátiles se evaporaron y el aceite residual se usó sin purificación adicional.

El producto, obtenido como se ha descrito en la Etapa 2 arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.



Etapa 3: Se disolvió ácido 4-etoxi-3-(etoxicarbonil)-4-oxobutanoico en acetonitrilo (70 ml) en un MFR de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, después la solución se sumergió en un baño de hielo-agua y se agitó durante 15 min. Se añadió hexafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformamidinio (TCFH) (10 g, 33,86 mmol) en una porción, seguido de 1-metilimidazol (8,2 g, 95 mmol) en porciones, manteniendo temperatura interna por debajo de 30 °C usando un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se agitó

durante 15 min en el baño de hielo-agua, se dejó enfriar a ~10 °C, y después se añadió clorhidrato de 5-clorotriptamina (8 g, 32,88 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para proporcionar 2-[2-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilamino]-2-oxo-etil]propanodioato de dietilo (7,92 g, rendimiento del 64,3 %). (La trituración con DCM proporcionó un sólido de color blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,03 (s a, 1H), 8,11 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18-7,29 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 3,98-4,28 (m, 4H), 3,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,24-3,42 (m, 3H), 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61-2,71 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 4: Un MFR de 250 ml se cargó con 2-[2-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilamino]-2-oxo-etil]propanodioato de dietilo (3,2 g, 8,1 mmol) y ACN (20 ml). La mezcla se desgasificó en atmósfera de argón, y se le añadió oxicloruro de fósforo (V) (4,0 g, 25,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante una noche, después se concentró en el evaporador rotatorio para proporcionar una espuma de color amarillo claro, 2-((6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)malonato de dietilo (3,95 g, ~85 % en masa, rendimiento del 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Preparación de la imina libre: Se repartió 2-((6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)malonato de dietilo (965,0 mg, pureza ~85 %) entre diclorometano y $NaHCO_3$ saturado (con hielo). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, después se concentró en el evaporador

rotatorio mientras se mantenía la temperatura del baño de agua por debajo de 30 °C. La forma de base libre de la imina es inestable y se usó inmediatamente sin purificación adicional. Un MFR se cargó con 2-[(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil]propanodioato de dietilo (710,0 mg, 1,60 mmol, ~85 % en masa), RuCl[(R,R)-Tsdpen](Mesitileno) (35,0 mg, 3 %) y acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se desgasificó en una atmósfera de argón. Después, se añadió complejo 5:2 de ácido fórmico y trietilamina (0,95 ml, 2,2 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El análisis por TLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta que el pH alcanzó ~8, seguido de la adición de carbonato de terc-butoxicarbonil terc-butilo (550,0 mg, 2,52 mmol) en ACN (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, después se concentró a presión reducida. El material residual se purificó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-60 % en hexano para proporcionar la primera fracción como producto deseado 2-[[(1S)-2-terc-butoxicarbonil-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]metil]propanodioato de dietilo (445,0 mg, rendimiento del 58 %). ^1H RMN ((400 MHz, $CHCl_3$-d) δ: 8,47-8,69 (m, 1H), 7,37-7,50 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 5,02-5,50 (m, 1H), 4,14-4,57 (m, 5H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,04-3,25 (m, 1H), 2,71-2,91 (m, 1H), 2,59-2,71 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,21-2,35 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,30 (s, 6H)

Etapa 6: Un MFR de 100 ml se cargó con 2-[(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil]propanodioato de dietilo (445,0 mg, 0,93 mmol) y THF

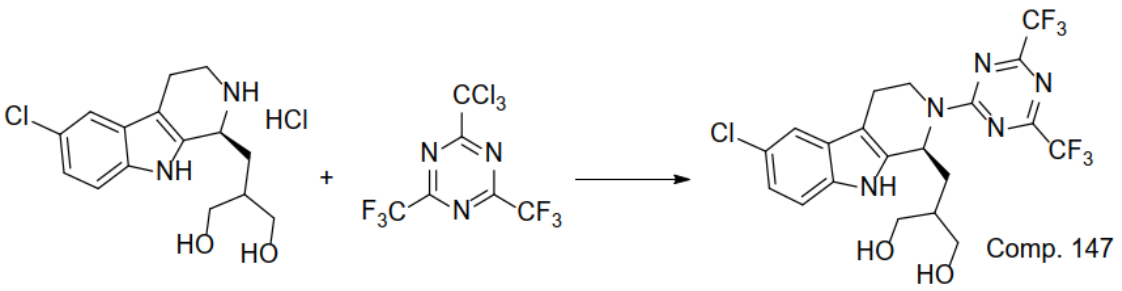
(2 ml), y la mezcla se puso en un baño de hielo y se desgasificó en una atmósfera de argón. Después, se le añadió borohidruro de litio en THF (2,5 ml, 5,0 mmol, 2,0 mol/l). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Después de que se completara, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl a 0 °C y se agitó durante 30 min, a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El material residual se purificó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar 2-[[(1S)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il]metil]propanodioato de dietilo (240,0 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un material sólido de color blanquecino.

Etapa 7: A (1S)-6-cloro-1-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,14 mmol) se le añadió HCl en dioxano (0,5 ml, 4 mol/l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que se completara, los volátiles se evaporaron y el material sólido restante (S)-6-cloro-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2-io se usó sin purificación adicional.

El producto, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 17 arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.

Ejemplo 18

Síntesis del Compuesto 147



A una mezcla de clorhidrato de (S)-2-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)propano-1,3-diol (40 mg, 0,12 mmol), DMAP (35 mg, 0,28 mmol) y acetonitrilo (0,8 ml) se le añadió una solución de 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (80 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml, 99,8 % en masa) a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, y después se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa al 5 % de NH_4OH. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, después se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % y hexano para proporcionar (S)-2-((2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)propano-1,3-diol (36 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un polvo de color blanco. MS m/z 510,1 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,07 (s, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,77-4,94 (m, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,20 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,63-3,63 (m, 1H), 3,44-3,67 (m, 2H), 3,39 (dt, J = 10,4, 5,4 Hz, 1H), 3,13-3,29 (m, 1H), 2,62-2,91 (m, 2H), 1,91 (t a, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38-1,61 (m, 1H); ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: -72,09 (d, J = 54,1 Hz).

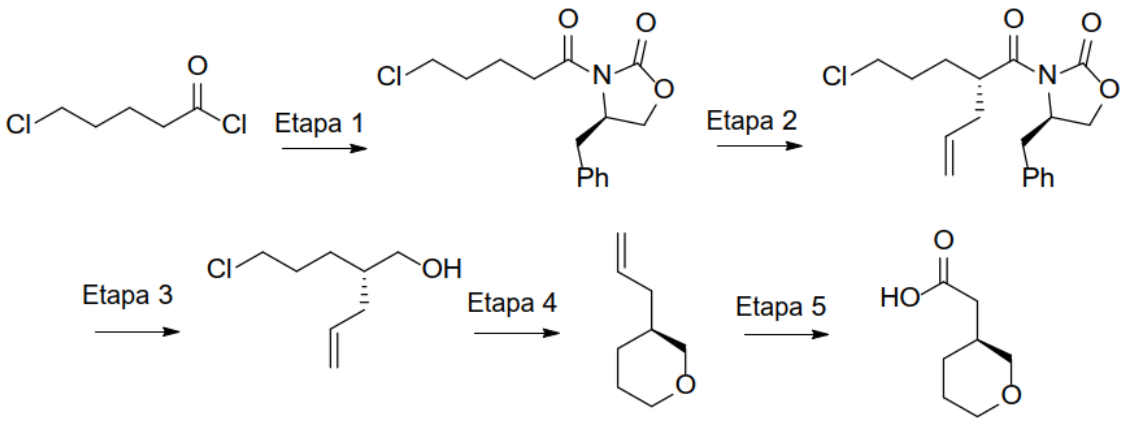
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **18**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento

sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
119	ESI-MS m/z 478,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (c, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,94 (c, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,22-1,47 (m, 4H), 0,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H)
279	MS m/z 500,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,20-11,40 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 7,07 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 5,93-6,08 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 4,89-5,02 (m, 1H), 3,55-3,71 (m, 1H), 2,66-2,94 (m, 3H), 2,29-2,41 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 1,97-2,16 (m, 2H), 1,73-1,87 (m, 1H), 1,38-1,57 (m, 1H)

Ejemplo 19

Síntesis del Compuesto 49



Etapa 1: Una solución de n-butil litio (10,0 mol/l) en hexanos (6,7 ml, 67,0 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C a una solución de la (4*R*)-4-

benciloxazolidin-2-ona (10,0 g, 55,7 mmol) en tetrahidrofurano (230 ml). Después de agitar durante 1 h, se añadió gota a gota cloruro de 5-cloropentanoílo (8,5 ml, 64,0 mmol) en tetrahidrofurano (55 ml). La agitación continuó durante 30 min a -78 °C y durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 ml) y EtOAc (200 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Después de la evaporación, se formó el material sólido formado, y se añadió éter dietílico. El sólido se filtró, y después se lavó con éter dietílico para obtener el producto deseado (4*R*)-4-bencil-3-(5-cloropentanoil)oxazolidin-2-ona (12,5 g, 42,4 mmol, rendimiento del 76,2 %) en forma de un material sólido de color blanco. MS m/z 368,0 [M+73, aducción de MeOH + H_2O], ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,29-7,42 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 6,88 Hz, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,16-4,26 (m, 2H), 3,56-3,66 (m, 2H), 3,33 (dd, *J* = 13,38, 3,38 Hz, 1H), 2,89-3,08 (m, 2H), 2,80 (dd, *J* = 13,38, 9,63 Hz, 1H), 1,82-1,95 (m, 4H)

Etapa 2: A una solución agitada de (4*R*)-4-bencil-3-(5-cloropentanoil)oxazolidin-2-ona (11,5 g, 38,8 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C, se le añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (24,0 ml, 48,0 mmol, 2,00 mol/l) y la agitación se continuó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió yoduro de alilo (7,3 ml, 77,7 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó hasta que se determinó el consumo del material de partida por TLC a -78 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl, se dejó calentar a temperatura ambiente, y después se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre

Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre ISCO con EtOAc al 20 %/Hex formó el producto (4*R*)-4-bencil-3-[(2*S*)-2-(3-cloropropil)pent-4-enoil]oxazolidin-2-ona (10,9 g, 32,7 mmol, rendimiento del 84,2 %) en forma de un material oleoso incoloro. La proporción diastereomérica (>97/3) se midió por ^{1}H-RMN en acetona-d_6 y se calculó a partir de la proporción de integración para las señales a 2,86 ppm (diastereómero secundario) y 2,80 ppm (diastereómero principal) en acetona-d_6. MS m/z 336,8 [M+H], ^{1}H RMN (Acetona-d_6, 400 MHz) δ 7,14-7,27 (m, 5H), 5,66-5,82 (m, 1H), 4,93-5,06 (m, 2 H), 4,66-4,73 (m, 1H), 4,24 (t, *J* = 8,51 Hz, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 3,78 (dt, *J* = 13,01, 6,63 Hz, 1H), 3,47 (t, *J* = 6,44 Hz, 2H), 3,09 (dd, *J* = 13,38, 3,13 Hz, 1H), 2,80 (dd, *J* = 13,45, 8,82 Hz, 1H), 2,33-2,46 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 1H), 1,60-1,78 (m, 3H), 1,50-1,60 (m, 1H)

Etapa 3: Se disolvió (4*R*)-4-bencil-3-[(2*S*)-2-(3-cloropropil)pent-4-enoil]oxazolidin-2-ona (11,82 g, 35,2 mmol) en Et_2O (80 ml) y se añadió agua (0,63 ml, 35,2 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió borohidruro de litio en THF (8,8 ml, 35,2 mmol, 4 mol/l) en porciones durante 10 min y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso (125 ml, 1,0 M). La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (100 ml, 1,0 M) y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 1:3 de EtOAc/Hex, la solución se cargó sobre un cartucho que contenía 250 g de gel de sílice y se eluyó con ~200 ml de 1:3 de EtOAc/Hex. El filtrado se evaporó para proporcionar el producto deseado (2*S*)-2-(3-cloropropil)pent-4-en-1-ol (4,47 g, 27,5 mmol, rendimiento del 78,1 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400

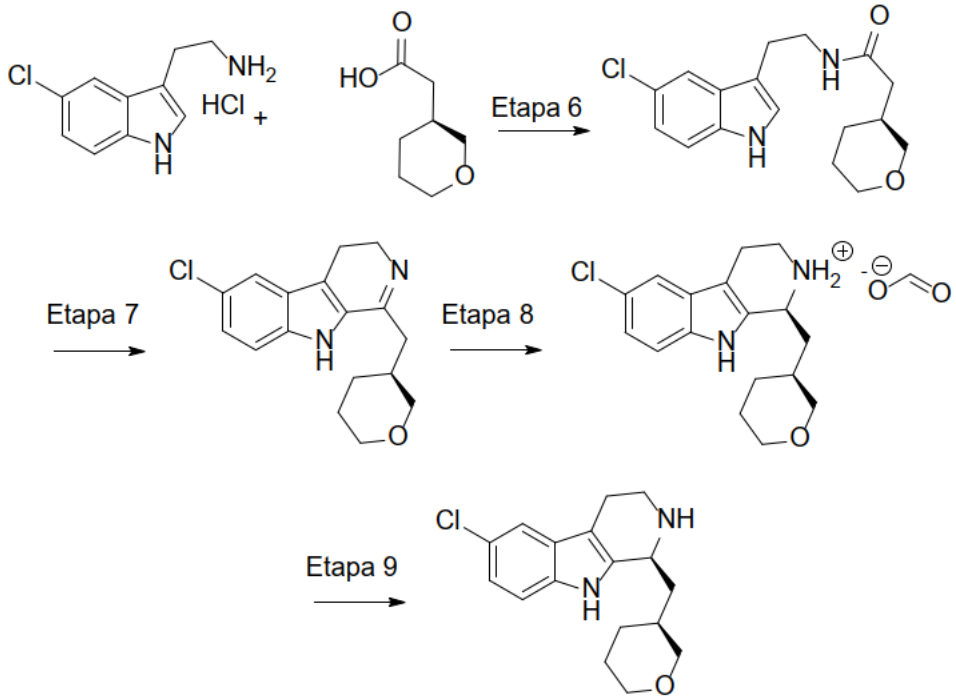
MHz) δ 5,77-5,89 (m, 1H), 5,04-5,13 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 4H), 2,16 (t, *J* = 6,88 Hz, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 1H), 1,47-1,58 (m, 2H)

Etapa 4: Hidruro de sodio en aceite (60 % en masa, 2,2 g, 55,0 mmol) y THF (14 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador mecánico. La suspensión se enfrió a 5-10 °C en un baño de hielo y se agitó durante 5 min. Se añadió una solución de (2*S*)-2-(3-cloropropil)pent-4-en-1-ol (4,47 g, 27,5 mmol) en THF (14 ml) de un embudo de adición durante 25 min. La suspensión cremosa resultante se agitó durante 30 min a la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, momento en el que se determinó que se había completado por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de H_2O (100 ml) y HCl (1 N, 100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para formar el producto en bruto en forma de un material oleoso de color amarillo, que se purificó por destilación a 25 mbar y el bloque de calentamiento se ajustó a 90-100 °C, el material que se destiló a 56-58 °C se recogió para obtener (3*S*)-3-aliltetrahidropirano (1,92 g, 15,2 mmol, rendimiento del 55,4 %) en forma de un material oleoso incoloro. Nota: el material en bruto era inestable y se descompuso rápidamente. Si fuera necesario, el material puede almacenarse brevemente en una atmósfera inerte en un refrigerador. ^{1}H RMN (DCM-d_2, 400 MHz) δ 5,59-5,70 (m, 1H), 4,83-4,91 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 2H), 3,13-3,25 (m, 1H), 2,90 (t, *J* = 10,57 Hz, 1H), 1,68-1,84 (m, 3H), 1,40-1,53 (m, 3H), 0,95-1,09 (m, 1H)

Etapa 5: Se disolvió (3*S*)-3-aliltetrahidropirano (1,90 g, 15,1 mmol) en una

mezcla de ACN (38 ml) y agua (38 ml) a ta. Se añadieron cloruro de rutenio (0,125 g, 0,60 mmol) y peryodato sódico (14,5 g, 66,4 mmol) a la solución en una porción (precaución: reacción exotérmica). La suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó a temperatura ambiente, después se agitó durante 2 h, momento en el que se determinó que se había completado por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHSO_3$ (150 ml) a 0 °C (precaución: reacción exotérmica) y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución 2,0 M de NaOH (~100 ml) para ajustar a pH >9, y después la capa acuosa se lavó con DCM (2 x 150 ml). A la solución acuosa se le añadió una solución conc. de HCl (~100 ml) para ajustar a pH <2 a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$/IPA (3:1) (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y después se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]acético (1,87 g, 13,0 mmol, rendimiento del 86,2 %) en forma de un material oleoso de color amarillo, puro de acuerdo con el espectro de ^{1}H RMN. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,83-3,95 (m, 2H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,13-3,26 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,24-1,35 (m, 1H).

El producto, obtenido como se ha descrito en la Etapa 5 arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.



Etapa 6: A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml se le añadió una solución de cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilamonio (9,62 g, 41,6 mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadieron en secuencia ácido 2-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]acético (6,00 g, 41,6 mmol), DIPEA (22,0 ml, 126 mmol) y HATU (24,2 g, 62,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se consideró que la reacción se había completado mediante análisis por UPLC. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con NaOH 2 M, HCl 2 M, agua, $NaHCO_3$ sat., salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y después se concentró a presión reducida para proporcionar N-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]-2-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]acetamida (12,91 g, 40,24 mmol, rendimiento

del 96,7 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 321,0 [M+H], ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08-1,17 (m, 1H), 1,40-1,56 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 3H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,91-3,05 (m, 1H), 3,22-3,34 (m, 3H), 3,64-3,76 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,57, 1,69 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,63 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,92 (t a, *J* = 5,44 Hz, 1H), 11,03 (s a, 1H)

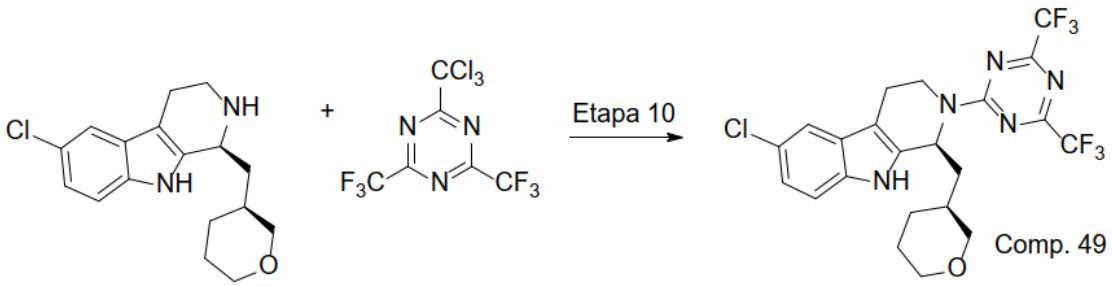
Etapa 7: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó N-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]-2-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]acetamida (12,91 g, 40,24 mmol). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y después se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. En el matraz se cargaron MeCN (80 ml) y $POCl_3$ (9,4 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se enfrió a 0 °C. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado, las capas se agitaron vigorosamente y se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se secaron en un horno de vacío (50 °C, 30 mbar) durante una noche para proporcionar 6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol en forma de un clorofosfato o fosfato de composición desconocida (14,56 g) en forma de un sólido de color amarillo material. MS m/z 303,1 [M+H], ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26-1,36 (m, 1H), 1,38-1,51 (m, 1H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 2H), 7,47 (d a, *J* = 8,88 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 12,43 (s a, 1H), 12,67 (s, 1H)

Etapa 8: El producto 6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol de la Etapa 7 (14,56 g) se ajustó a pH ~9 mediante la lenta adición de ~300 ml de Na_2CO_3 acuoso 2 M. Después, la mezcla heterogénea se agitó durante 30-60 min hasta que se disolvió todo el material. La solución homogénea resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 12,51 g de la imina libre en forma de un material sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21-1,28 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 3H), 3,08 (t, *J* = 10,32 Hz, 1H), 3,23-3,39 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 3H), 3,82 (dd a, *J* = 10,88, 3,25 Hz, 1H), 7,16- 7,21 (d, *J* = 8,63 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,63 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 11,51 (s, 1H). A un matraz de fondo redondo de 3 bocas en atmósfera de nitrógeno se le añadió imina (12,51 g), RuCl[(R,R)-TsDPEN](mesitileno) (0,482 g, 0,727 mmol) y MeCN (58 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió complejo 5:2 de ácido fórmico y trietilamina (47 ml, 110 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 40-60 min. La solución homogénea se convirtió en una suspensión en 5 min. Cuando se confirmó el consumo completo del material de partida de imina por TLC y/o UPLC, se añadieron 200 ml de éter dietílico a la mezcla de reacción. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío a través de una frita sinterizada fina y la torta de filtro se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml). El filtrado se evaporó y después se diluyó con DCM (20 ml) y éter dietílico (200 ml). El sólido resultante se recogió de nuevo por filtración al vacío a través de una frita sinterizada fina y se lavó con una cantidad mínima de éter dietílico. Los sólidos combinados se secaron en un horno de vacío (50 °C, 30 mbar) durante una noche para

proporcionar formiato de (1S)-6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2-io (9,50 g, 27,1 mmol, rendimiento del 74,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS m/z 305,1 [M+H, base libre], ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15-1,26 (m, 1H), 1,41-1,64 (m, 3H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 1H), 2,00 (d a, *J* = 11,51 Hz, 1H), 2,58-2,69 (m, 2H), 2,88-3,04 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,26-3,37 (m, 1H), 3,68-3,83 (m, 2H), 4,15 (d a, *J* = 9,51 Hz, 1H), 7,02 (d a, *J* = 8,63 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,01 (s, 1H).

Etapa 9: Se ajustó formiato de (1S)-6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2-io (5,91 g, 16,8 mmol) a pH ~9 mediante la adición de ~200 ml de una solución acuosa de Na_2CO_3 y la solución heterogénea se agitó durante 30-60 min hasta que se disolvió todo el material. La solución homogénea resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (1S)-6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (4,83 g, 15,8 mmol, rendimiento del 94,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z 305,1 [M+H], ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15-1,25 (m, 1H), 1,31-1,41 (m, 1H), 1,46-1,70 (m, 3H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,13-2,29 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,95-3,03 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 2H), 3,96 (d a, *J* = 9,51 Hz, 1H), 6,98 (d a, *J* = 8,50 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 10,88 (s, 1H)

El producto, obtenido como se ha descrito en la Etapa 9 arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales.



Etapa 10: A una mezcla de (S)-6-cloro-1-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (500 mg, 1,64 mmol), DMAP (223 mg, 1,80 mmol) y acetonitrilo (7 ml) se le añadió gota a gota 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (539 mg, 1,81 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 60 min. Después de que se completaras, la solución se diluyó en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NH_4Cl y una solución acuosa al 5 % de NH_4OH. La fase orgánica se lavó de nuevo con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y después se condensó a presión reducida. El aceite residual se purificó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % y hexano para proporcionar (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (853 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un polvo de color blanco. ESI-MS m/z 518,1 $[M-H]^-$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 10,7, 3,1 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,65-3,47 (m, 1H), 3,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 11,1, 9,7 Hz, 1H), 2,90-2,69 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,88 (ddd, *J* = 14,0, 10,8, 3,1 Hz, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,58 (td, *J* = 11,9, 3,7 Hz, 2H), 1,48-1,27 (m, 2H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **19**, anteriormente,

pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
22	MS *m/z* 452,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,47 (s, 1H), 8,76-8,89 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 5,70-5,98 (m, 1H), 4,86-4,99 (m, 1H), 4,68-4,85 (m, 1H), 4,50-4,66 (m, 1H), 4,17 (s a, 1H), 3,73-3,95 (m, 1H), 3,54-3,66 (m, 1H), 3,31-3,50 (m, 2H), 2,59-2,81 (m, 2H), 1,64-2,00 (m, 3H)
23	MS *m/z* 498,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,26 (s a, 1H), 8,87-8,95 (m, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 1H), 5,80-6,05 (m, 1H), 4,93-5,08 (m, 1H), 4,79-4,87 (m, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,15-4,33 (m, 1H), 3,90 (d a, J = 10,3 Hz, 1H), 3,60-3,78 (m, 1H), 3,30-3,56 (m, 2H), 2,66-2,93 (m, 2H), 1,71-2,06 (m, 3H)
24	MS *m/z* 484,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,21 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,56-6,90 (m, 2H), 5,87 (dd, J = 10,6, 3,1 Hz, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 4,75 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,17 (dd a, J = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 3,77-3,89 (m, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,41-3,54 (m, 1H), 3,31-3,40 (m, 1H), 2,59-2,83 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,67-1,86 (m, 2H)

Comp.	Datos
25	MS *m/z* 530,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,29 (s, 1H), 7,58-7,68 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 6,60-6,98 (m, 2H), 5,87-6,12 (m, 1H), 4,96 (dd a, J = 13,5, 4,8 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,63-4,71 (m, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 1H), 2,65-2,90 (m, 2H), 1,73-2,08 (m, 3H)
28	MS *m/z* 520,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,28 (s, 1H), 7,43-7,54 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82-5,96 (m, 1H), 4,92 (dd a, J = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,23 (dd a, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 3,90 (dd a, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 3,61 (td, J = 12,6, 4,4 Hz, 1H), 3,38-3,50 (m, 1H), 2,72-2,93 (m, 2H), 1,97-2,11 (m, 1H), 1,91 (t a, J = 11,1 Hz, 2H)
29	MS *m/z* 565,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,30 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,81-5,98 (m, 1H), 4,86-5,01 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,15-4,27 (m, 1H), 3,85-3,96 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,53-3,66 (m, 1H), 3,38-3,49 (m, 1H), 2,70-2,92 (m, 2H), 1,97-2,11 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 2H)

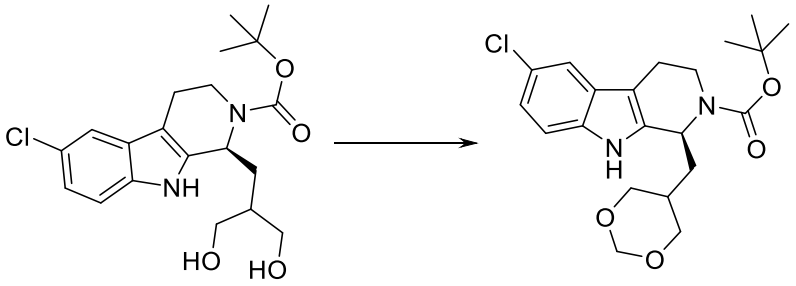
Comp.	Datos
46	ESI-MS m/z 518,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,89-2,73 (m, 2H), 2,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,36-1,16 (m, 2H).
48	ESI-MS m/z 519,9 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,24 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 5,87-5,91 (m, 1H), 4,88-4,92 (m, 1H), 4,05-4,08 (m, 1H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 2H), 2,83-2,87 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,47-1,52 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 1H).
51	ESI-MS m/z 464,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,32 (c, 1H, J = 4,4 Hz), 7,18 (c, 1 H, J = 7,2 Hz), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,93 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 4,90 (c, 1H, J = 8 Hz), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,99 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,33-2,32 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 2H),
52	ESI-MS m/z 502,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,32 (c, 1H, J = 4 Hz), 7,17 (c, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,89 (c, 1H, J = 5,6 Hz), 4,90 (c, 1H, J = 9,6 Hz), 4,07 (c, 1H, J = 8 Hz), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 2H)

Comp.	Datos
56	ESI-MS m/z 452,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29-11,09 (m, 1H), 8,88-8,85 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 0,7H), 7,29-7,27 (m, 0,3H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,21-5,96 (m, 1H), 5,02-4,87 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 0,3H), 3,61-3,58 (m, 0,7H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,18-3,01 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,79-2,50 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 2H), 2,00-1,71 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 1H)
122	MS m/z 490 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,99-5,84 (m, 1H), 4,94 (dd, *J* = 13,3, 4,7 Hz, 1H), 3,56 (td, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 2,97-2,67 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,41-1,23 (m, 6H), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).
150	MS *m/z* 472,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,06-11,29 (m, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 6,58-6,96 (m, 2H), 6,01-6,12 (m, 1H), 4,98 (dd a, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,40-3,71 (m, 4H), 3,25-3,36 (m, 1H), 2,67-2,91 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 1,45-1,58 (m, 1H)
169	MS m/z 476,1 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 7,6, 5,3 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,59 (td, *J* = 12,6, 4,4 Hz, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,13 (dd, *J* = 16,1, 7,7 Hz, 1H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

Comp.	Datos
185	MS m/z 442,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,98-11,11 (m, 1H), 8,79 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 5,85-6,08 (m, 1H), 4,72-5,03 (m, 1H), 4,14-4,45 (m, 2H), 3,33-3,61 (m, 4H), 3,19-3,28 (m, 1H), 2,57-2,81 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,39-1,57 (m, 1H)
278	MS *m/z* 592,1 [M-H]$^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,22-11,39 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 4,81-4,97 (m, 1H), 3,84-4,40 (m, 5H), 3,65-3,78 (m, 1H), 3,44-3,61 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 1H), 2,63-2,82 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Ejemplo 20

Procedimiento para la síntesis de (S)-1-((1,3-dioxan-5-il)metil)-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo



Un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación se cargó con (1S)-6-cloro-1-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (75,0 mg, 0,18 mmol), ácido (1s)-(+)-canfor-10-sulfónico (50,0 mg, 0,21 mmol) y bromuro de litio (25,0 mg, 0,29 mmol) y después se desgasificó en una atmósfera de argón. Se añadió dimetoximatano (1 ml) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y después se concentró. El aceite residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para proporcionar (1S)-6-cloro-1-(1,3-dioxan-5-ilmetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (38,0 mg, rendimiento del 51,8 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,02-11,26 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 5,04-5,28 (m, 1H), 4,83-4,96 (m, 1H), 4,58-4,71 (m, 1H), 4,05-4,34 (m, 2H), 3,89-4,01 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,01-3,21 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 2H), 1,82-2,05 (m, 1H), 1,53-1,80 (m, 2H), 1,38-1,50 (m, 9H)

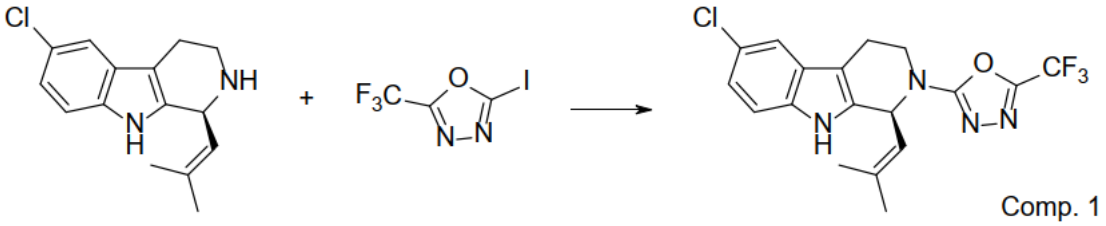
El producto, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo **20** arriba, se usó como unidad estructural en otros ejemplos proporcionados en el presente documento para obtener compuestos adicionales tales como los seleccionados de:

Comp.	**Datos**
30A y 30B	MS m/z 522,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,2, 4,6 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,06-2,82 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,31-2,07 (m, 2H), 1,88 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,81-1,61 (m, 1H).

Comp.	Datos
31A y 31B	MS m/z 522,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,35 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,33-5,99 (m, 1H), 4,93 (c, *J* = 6,2, 4,6 Hz, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 11,2, 4,6 Hz, 1H), 3,77-3,51 (m, 3H), 2,93-2,70 (m, 2H), 2,31-2,00 (m, 2H), 1,63 (dd, *J* = 12,1, 4,8 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H).
244	MS m/z 453,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,95-5,85 (m, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 3H).
247	MS m/z 518,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J* = 10,8 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 13,2 Hz, J = 4,4 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 11,2 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,0 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 21

Síntesis del Compuesto 1



Comp. 1

Un vial de 40 ml equipado con una barra de agitación se cargó con (1S)-6-cloro-1-(2-metilprop-1-enil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (200 mg, 0,767 mmol), acetonitrilo (4 ml), 2-yodo-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (230 mg, 0,87 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,9 mmol). El vial se cerró y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se sometió a purificación en gel de sílice (eluyente de hexanos y EtOAc) para proporcionar (1S)-6-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (156 mg, 0,393 mmol, rendimiento del 45 %) aislado en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. MS m/z 395,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,6; 2,1 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,45 (dt, J = 9,9, 1,5 Hz, 1H), 4,22 (dt, J = 13,2, 3,7 Hz, 1H), 3,64 (dt, J = 13,4, 8,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 7,9; 3,6 Hz, 2H), 1,97 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,74 (d, J = 1,3 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ 64,59.

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **21**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

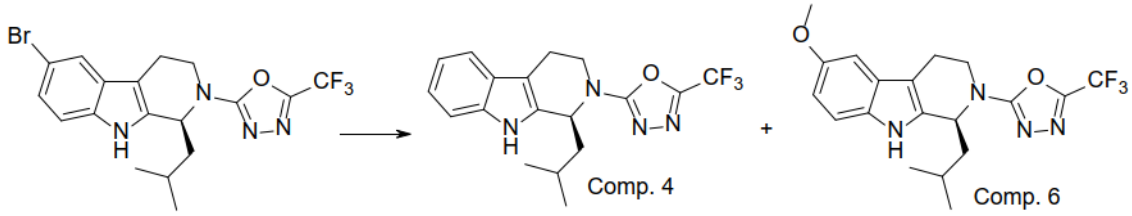
Comp.	Datos
5	MS *m/z* 423,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 5,28-5,19 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 13,9, 5,3 Hz, 1H), 3,67--3,55 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,76 (dd, *J* = 15,6, 4,2 Hz, 1H), 1,95 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -64,57.
7	MS m/z 439,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSOd_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 10,7, 3,3 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 13,9, 5,2 Hz, 1H), 3,80-3,55 (m, 3H), 3,35 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J* = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,91-1,58 (m, 4H), 1,55-1,26 (m, 2H).
8	MS m/z 439,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 14,0, 5,2 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,19 (dd, *J* = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 3,07-2,69 (m, 2H), 1,96-1,69 (m, 3H), 1,52 (ddc, *J* = 14,2, 10,2, 4,4, 4,0 Hz, 2H), 1,33-1,12 (m, 2H).

Comp.	Datos
11A y 11B	MS *m/z* 483,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,6; 2,0 Hz, 1H), 5,33-5,23 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 14,1; 5,3 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 11,1; 9,0 Hz, 1H), 3,02-2,88 (m, 1H), 2,83 (dd, J = 15,5; 4,2 Hz, 1H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 1H), 1,38-1,16 (m, 4H).
12	MS *m/z* 430,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,04 (s, solapamiento de 2H), 8,03 (s, solapamiento de 1H), 7,78 (dd, J = 8,8; 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 13,7; 5,3 Hz, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 15,5; 4,1 Hz, 1H), 1,98 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,95 (dd, J = 6,4, 4,9 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -64,54.
332	MS *m/z* 457,3 $[M-H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 10,3, 3,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 12,8, 5,1 Hz, 2H), 3,75-3,53 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,06 (dd, *J* = 11,1, 9,3 Hz, 1H), 2,94 (ddd, *J* = 16,8, 10,8, 6,3 Hz, 1H), 2,78 (dd, *J* = 15,1, 3,6 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,51-1,28 (m, 2H).

Comp.	Datos
333	MS *m/z* 457,1 $[M-H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,87 (dt, *J* = 10,7, 3,0 Hz, 2H), 3,67 (dt, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,12 (dd, *J* = 11,1, 9,3 Hz, 1H), 2,87 (ddd, *J* = 16,7, 10,4, 7,1 Hz, 1H), 2,72 (dt, *J* = 15,8, 3,1 Hz, 1H), 1,86-1,57 (m, 4H), 1,44 (ct, *J* = 9,8, 4,3 Hz, 2H), 1,17 (dtd, *J* = 14,7, 10,2, 5,4 Hz, 1H).
334	MS *m/z* 455,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,72-3,49 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,96 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,79 (ddd, *J* = 18,3, 13,1, 9,5 Hz, 2H), 2,16 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,87-1,63 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 2H), 1,40-1,04 (m, 2H).
335	MS *m/z* 455,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,06 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,72 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,19 (dd, *J* = 11,0, 9,3 Hz, 1H), 3,01-2,72 (m, 2H), 1,88 (dt, *J* = 9,5, 4,7 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,67 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,61-1,37 (m, 2H), 1,31-1,15 (m, 1H).
336	MS *m/z* 414,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,87 (d, *J* = 24,2 Hz, 2H), 3,04-2,69 (m, 2H), 2,08-1,85 (m, 1H), 1,84-1,47 (m, 2H), 1,02 (dd, *J* = 59,8, 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 22

Síntesis del Compuesto 4 y el Compuesto 6



Un vial de 8 ml equipado con un tapón de tabique y una barra de agitación se cargó con 2-[(1S)-6-bromo-1-isobutil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-2-il]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (65 mg, 0,147 mmol), metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (14 mg, 0,016 mmol) y fluoruro de cesio (82 mg, 0,540 mmol), después se tapó y se burbujeó con argón. Se añadió tolueno (1,6 ml) y la reacción se puso en un bloque de agitación precalentado a 70 °C, Después de que se dejara en agitación durante 10 minutos, se añadió metanol (0,05 ml, 1 mmol) mediante una jeringa y la reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 3 h. La suspensión oscura se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró, se concentró, se recogió en DMSO, después se filtró y se sometió a purificación por HPLC prep. eluyendo con agua y acetonitrilo.

Ambos productos se separaron y después se liofilizaron. El Compuesto 4 (1S)-1-(2-metilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (15 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 28 %) se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco. MS m/z 363,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,75

(d, J = 15,5 Hz, 2H), 1,94 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,14-1,02 (m, 3H), 0,94 (d, J = 5,4 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -64,57.

El Compuesto 6 (1S)-6-metoxi-1-(2-metilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (25 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 43 %) se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco. MS m/z 393,2 [M-H]$^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,9; 5,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,68-3,55 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 15,5; 4,0 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -64,57.

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **22**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

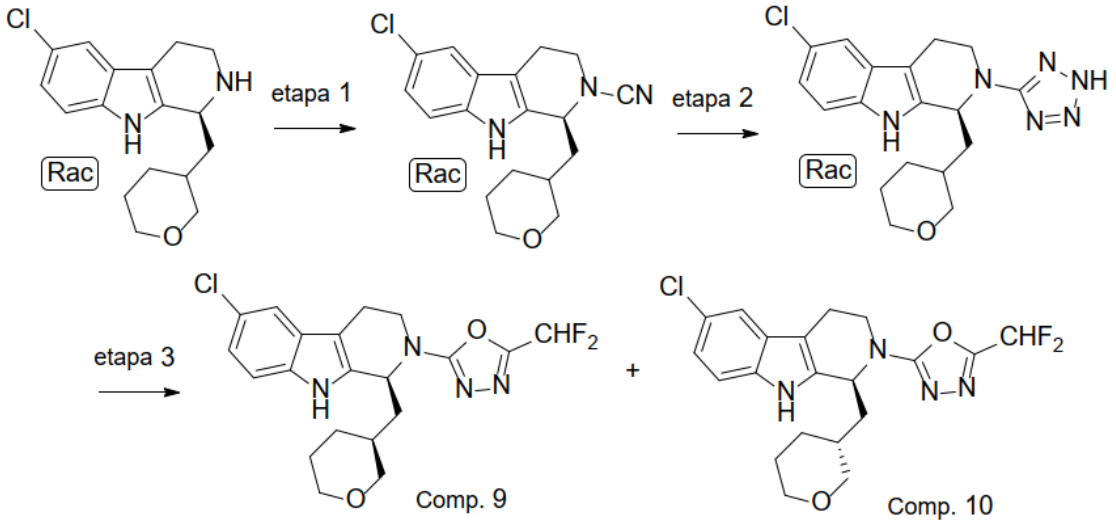
Comp.	**Datos**
33	MS m/z 486,3 [M-H]$^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 10,6; 3,3 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 13,4; 5,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 11,2; 3,5 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 11,0; 3,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,1; 7,6 Hz, 1H), 3,61 (td, J = 12,6, 4,7 Hz, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H).

Comp.	Datos
34	MS m/z 450,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93-6,66 (dt aparente, 2H), 5,93 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,54 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 2H), 1,99 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,92-1,72 (m, 2H).
35	MS m/z 480,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (solapamiento de s, 1H), 6,94-6,67 (solapamiento de dt aparente, 2H), 6,73-6,67 (solapamiento de m, 1H), 5,93-5,88 (m, 1H), 4,95 (dd, J = 13,1; 5,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 11,0; 3,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 11,0; 3,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 11,2; 8,1 Hz, 1H), 3,52 (dt, J = 12,7, 7,4 Hz, 1H), 3,41 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 2,84-2,68 (m, 2H), 1,98 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,91-1,74 (m, 2H).
36	MS m/z 516,3 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dt, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,4; 3,3 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 13,4; 5,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 11,2; 3,5 Hz, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,73 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,69 (dd, J = 11,0; 7,6 Hz, 1H), 3,59 (td, J = 12,6, 4,6 Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,86--2,71 (m, 2H), 2,00 (dd, J = 14,4; 10,5 Hz, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H).

Comp.	Datos
164	MS m/z 442,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 10,4; 3,4 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 13,3; 4,6 Hz, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,02 (ddd, J = 14,0, 10,5, 3,5 Hz, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,68 (d, J = 6,1 Hz, 0H), 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -72,04, -72,18.
168	MS m/z 404,2 $[M-H]^-$; Dos rotámeros visibles ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 0,6 H), 10,81 (s, 0,4H), 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7; 1,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7; 2,4 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 8,0 Hz, 0,4 H), 5,92 (d, J = 7,7 Hz, 0,6 H), 4,98 (d, J = 12,4 Hz, 0,6 H), 4,88 (s, 0,4 H), 3,56-3,44 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,74 (ddd, J = 13,9, 9,9, 3,7 Hz, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,09 (dd, J = 6,4; 3,9 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 6,6, 1,4 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -72,10, -72,27.
190	MS m/z 478,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (solapamiento de s, 1H), 6,80 (solapamiento de t, J = 53,1 Hz, 1H), 6,78 (solapamiento de t, J = 53,1 Hz, 1H), 6,70 (solapamiento de dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 10,6; 3,3 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 13,5; 4,8 Hz, 1H), 3,74 (solapamiento de s, 3H), 3,67 (solapamiento de dd, J = 10,7, 3,8 Hz, 2H), 3,51 (td, J = 12,6, 4,9 Hz, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,99 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,85-2,63 (m, 2H), 2,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,60 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,55-1,21 (m, 3H).

Ejemplo 23

Síntesis del Compuesto 9 y el Compuesto 10



Etapa 1: Se puso (1S)-6-cloro-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (500 mg, 1,64 mmol) en un vial y se suspendió en 15 ml de MeCN, después se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,86 ml, 4,92 mmol) seguido de bromuro de cianógeno (170 mg, 1,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y después el volumen de disolvente se redujo al vacío. Se añadieron 20 ml de agua, dando como resultado la precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración al vacío, proporcionando de esta manera (1S)-6-cloro-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carbonitrilo (520 mg, 1,58 mmol, rendimiento del 96 %). MS m/z 328,1 $[M-H]^-$.

Etapa 2: Se añadió azida de sodio (240 mg 3,70 mmol) a un vial que contenía clorhidrato de trietil amina (507 mg, 3,68 mmol) y (1S)-6-cloro-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carbonitrilo (405 mg, 1,3 mmol) en 15 ml de tolueno en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas y después se enfrió a 0 °C. La

suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con Et_2O seguido de agua para proporcionar (1S)-6-cloro-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (446 mg, 1,20 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco MS m/z 370,2 $[M-H]^-$.

Etapa 3: Se puso (1S)-6-cloro-1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-2-(1H-tetrazol-5-il)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (98 mg, 0,26 mmol) en un vial, se recargó con N_2 y se disolvió en 5 ml de DCM. Al vial se le añadió N,N-diisopropil amina (0,14 Ml., 0,79 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió 2,2-difluoroacetato de (2,2-difluoroacetilo) (90 mg, 0,53 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se concentró y la mezcla en bruto se purificó por HPLC para proporcionar los diastereómeros individuales de los compuestos del título en forma de polvos de color blanco. La configuración absoluta de los diastereómeros individuales se determinó basándose en la síntesis asimétrica de un diastereómero seguido de RMN comparativa para determinar la configuración absoluta del otro diastereómero en la mezcla racémica.

Compuesto 9: MS m/z 423,1 $[M-H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,43-7,15 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,24 (dd, *J* = 10,7, 3,4 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 13,8, 5,0 Hz, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,60 (ddd, *J* = 13,8, 11,3, 4,8 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,04 (dd, *J* = 11,1, 9,3 Hz, 1H), 2,91-2,67 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,88-1,59 (m, 4H), 1,54-1,28 (m, 2H).

Compuesto 10: MS m/z 423,1 $[M-H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

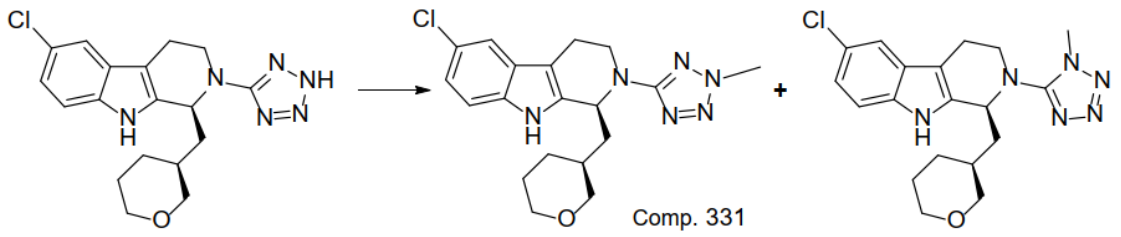
11,19 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,44-7,15 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,37-5,01 (m, 1H), 4,14 (dd, *J* = 13,9, 5,0 Hz, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,74 (dt, *J* = 11,2, 3,8 Hz, 1H), 3,62 (ddd, *J* = 14,0, 11,3, 4,9 Hz, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,18 (dd, *J* = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 2,86-2,70 (m, 2H), 1,93-1,64 (m, 5H), 1,52 (ct, *J* = 9,8, 4,3 Hz, 2H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **23**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
2	MS m/z 397,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,50-5,13 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 14,0, 5,2 Hz, 1H), 3,62 (ddd, *J* = 13,9, 11,7, 4,5 Hz, 1H), 2,95-2,65 (m, 2H), 1,95 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,82-1,55 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,16798 Hz, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H).
3	MS m/z 379,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,42-7,13 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,35-4,93 (m, 1H), 4,14 (dd, *J* = 14,0, 5,1 Hz, 1H), 3,59 (ddd, *J* = 13,9, 11,5, 4,7 Hz, 1H), 2,91-2,63 (m, 2H), 1,93 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,71 (td, *J* = 9,7, 9,1, 3,3 Hz, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 24

Síntesis del Compuesto 331

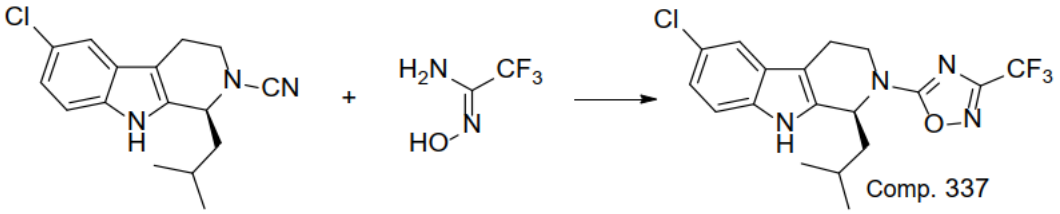


(S)-6-Cloro-1-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (60 mg, 0,16 mmol) y carbonato sódico (18,8 mg, 0,18 mmol) se pusieron en un vial con una barra de agitación. Los sólidos se disolvieron en 0,3 ml de DMA y al vial se le añadió sulfato de dimetilo (22,3 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se añadió 1 ml de agua, dando como resultado la formación de un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar (S)-6-cloro-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-1-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (producto impuro, estructura establecida por RMN NOESY 2D) y el Compuesto 331 (S)-6-cloro-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color blanco (41 mg, rend. del 62 %). MS m/z 385,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,04 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,48-3,34 (m, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,08-2,92 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,53 (dd, *J* = 15,7, 4,1 Hz, 1H), 2,00 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,75-1,53 (m, 4H), 1,46-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 25

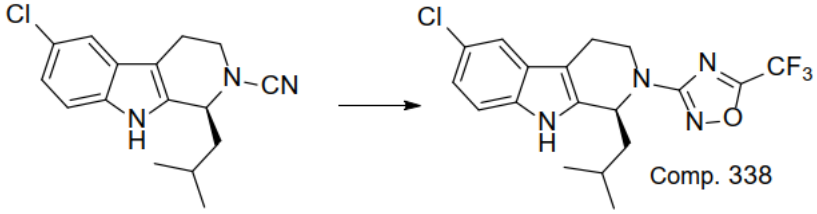
Síntesis del Compuesto 337



(1S)-6-cloro-1-isobutil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carbonitrilo (190 mg, 0,66 mmol) y 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxi-acetamidina (13 mg, 0,88 mmol) se pusieron en un vial y se disolvieron en 8 ml de una mezcla 1:1 de EtOAc y THF. Al vial se le añadió una solución 1,0 M de cloruro de cinc en éter dietílico (1,3 ml, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en una cantidad mínima de metanol, se precipitaron sólidos de la solución mediante la adición de éter dietílico y se recogieron por filtración al vacío. El sólido orgánico se puso en un matraz y se disolvió en 10 ml de etanol. Después, a la mezcla se le añadieron 2 ml de HCl ac. concentrado. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexanos como eluyente para proporcionar (1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color blanco (92 mg, rend. del 35 %). MS m/z 397,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dt, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 5,47-5,13 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 13,8, 5,0 Hz, 1H), 3,68 (ddd, *J* = 13,6, 11,1, 5,1 Hz, 1H), 2,99-2,73 (m, 2H), 1,97 (ddd, *J* = 13,9, 10,6, 3,4 Hz, 1H), 1,82-1,56 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 26

Síntesis del Compuesto 338



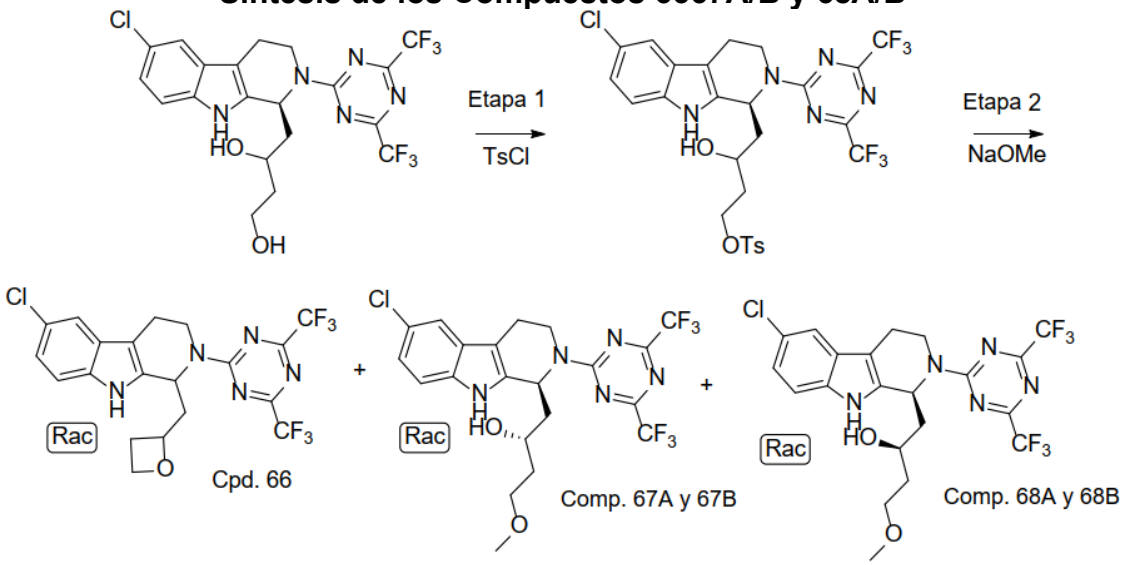
Se pusieron clorhidrato de hidroxilamina (72 mg, 1,04 mmol), (1S)-6-cloro-1-isobutil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carbonitrilo (150 mg, 0,52 mmol) y carbonato sódico (60 mg, 0,57 mmol) en un vial y se suspendieron en 1,5 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió a 25 °C y se añadió tolueno (3 ml), seguido de piridina (0,18 ml, 2,2 mmol), y anhídrido trifluoroacético (0,29 ml, 2,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 2 ml. Después, se añadió agua, lo que provocó que el material precipitara de la solución. El residuo sólido se recogió por filtración y se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice con DCM como eluyente. Se obtuvo (1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (103 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un material sólido de color blanco. MS m/z 397,3 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 10,9, 3,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 13,9, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 2,99-2,58 (m, 2H), 1,94 (ddd, J = 14,2, 10,8, 3,7 Hz, 1H), 1,72 (dddd, J = 43,8, 13,4, 8,1, 3,4 Hz, 2H), 1,07 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **26**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
339	MS m/z 379,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,42-7,18 (m, 2H), 7,05 (dt, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 13,9, 5,4 Hz, 1H), 3,52 (td, *J* = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 2,80 (ddd, *J* = 16,9, 11,7, 5,6 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 15,7, 4,2 Hz, 1H), 1,93 (ddd, *J* = 14,3, 10,8, 3,8 Hz, 1H), 1,76 (ddt, *J* = 10,5, 6,7, 3,5 Hz, 1H), 1,66 (ddd, *J* = 13,4, 9,5, 3,6 Hz, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 27

Síntesis de los Compuestos 6667A/B y 68A/B



Etapa 1: Se pusieron cloruro de 4-toluenosulfonilo (270 mg, 1,4 mmol) y

4-[2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]butano-1,3-diol (640 mg, 1,3 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en 15 ml de DCM. La mezcla se enfrió a 0 °C y se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (243 mg, 1,9 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,12 mmol), la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La solución se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente EtOAc/hexanos) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de [4-[2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]-3-hidroxi-butilo] (408 mg, 0,6 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Se disolvió 4-metilbencenosulfonato de [4-[2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]-3-hidroxi-butilo] (81 mg, 0,13 mmol) en 4 ml de metanol. Una solución de metóxido sódico al 30 % en metanol (1,4 ml, 6,2 mmol) se añadió a la mezcla que después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución ac. al 10 % de ácido acético hasta pH ~5-6, seguido de un lavado con $NaHCO_3$ saturado (ac.). La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM y las porciones orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice para la purificación, permitiendo el aislamiento de tres productos de reacción individuales.

Compuesto 66: Subproducto aislado en forma de una mezcla de diastereómeros (proporción 0,4:0,6) de 2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(oxetan-2-ilmetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (7 mg, 0,014

mmol, rendimiento del 12 %). MS m/z 490,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d_3) δ 9,36 (d ap., *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,99 (t, *J* = 6,9 Hz, 0,6H, diastereómero principal), 5,80 (t, *J* = 6,0 Hz, 0,4 H, diastereómero secundario), 5,09-4,84 (m, 2H), 4,61-4,34 (m, 2H), 3,59-3,36 (m, 1H), 2,88-2,41 (m, 4H), 2,32 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,29-2,11 (m, 1H), 2,01 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

Compuesto 67A/B: Aislado en forma de una mezcla racémica del Compuesto 67A (2S)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metoxibutan-2-ol y el Compuesto 67B (2R)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metoxibutan-2-ol (16 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 25 %) MS m/z 522,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 13,2, 5,3 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,60 (td, *J* = 12,6, 4,5 Hz, 1H), 3,39 (td, *J* = 6,9, 6,4, 3,7 Hz, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,99-2,70 (m, 2H), 2,25-1,99 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,58 (dc, *J* = 13,9, 6,4 Hz, 1H).

Compuesto 68A/B: Aislado en forma de una mezcla racémica del Compuesto 68A (2S)-1-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metoxibutan-2-ol y el Compuesto 68B (2R)-1-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-4-metoxibutan-2-ol (28 mg, 0,055 mmol rendimiento del 44 %) MS m/z 522,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,41

(d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,72-3,40 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,92-2,60 (m, 2H), 2,03 (dddd, *J* = 39,8, 14,2, 9,2, 3,6 Hz, 2H), 1,54 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H).

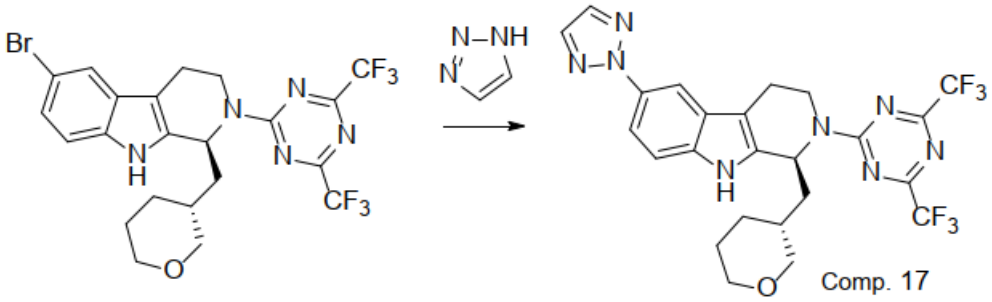
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **27**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
80A y 80B	MS m/z 492,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 13,4, 5,3 Hz, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,49 (c, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,83 (ddd, *J* = 30,9, 13,7, 4,7 Hz, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 20,7, 11,2, 5,9 Hz, 1H), 2,01 (ddd, *J* = 14,8, 6,7, 3,3 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H).
81A y 81B	MS m/z 492,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,38 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 3,91-3,58 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,00-2,75 (m, 2H), 2,16 (dt, *J* = 55,8, 13,5 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
82A y 82B	MS m/z 456,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22-7,01 (m, 1H), 6,81 (td, *J* = 53,5, 5,5 Hz, 2H), 6,29-5,53 (m, 1H), 4,99 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,62-3,38 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,99-2,64 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 14,5, 5,8 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H).

Comp.	Datos
83A y 83B	MS m/z 456,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (td, *J* = 53,5, 20,8 Hz, 2H), 6,25 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,97 (dd, *J* = 13,7, 5,1 Hz, 1H), 3,71-3,47 (m, 1H), 3,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,22-1,95 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 28

Síntesis del Compuesto 17



Comp. 17

Un vial de 20 ml se cargó con fluoruro de cesio (86 mg, 0,566 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18 mg, 0,019 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (20 mg, 0,039 mmol), (1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-bromo-1-[[(3R)-tetrahidropiran-3-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (100 mg, 0,189 mmol). El vial se tapó, se puso en una atmósfera de argón y se añadió tolueno (1,9 ml) y la suspensión se dejó en agitación a 100 °C durante 5 minutos, después se añadió 1H-triazol (26 mg, 0,376 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 14 h a 100 °C. Después de que se dejara enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron, el residuo resultante se recogió en DMSO, se filtró y se sometió a purificación por HPLC prep. Después de la liofilización, el compuesto deseado (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-

1,3,5-triazin-2-il]-1-{[(3R)-oxan-3-il]metil}-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (35 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 35 %) se aisló en forma de un polvo de color blanquecino. MS m/z 551,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,79 (dd, J = 8,5; 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 13,3; 5,2 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,34-3,17 (m, 2H), 2,95 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 1,95 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,50 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 1,23 (s, 1H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **28**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
13	MS m/z 443,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,28-11,38 (m, 1H), 8,85-8,91 (m, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,90-6,16 (m, 1H), 4,81-5,22 (m, 1H), 3,45-3,78 (m, 1H), 2,69-3,01 (m, 2H), 1,93-2,16 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,61 (d a, J = 6,3 Hz, 1H), 1,08-1,19 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 3H)
14	MS m/z 457,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,25-11,34 (m, 1H), 8,85-8,92 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,92-6,12 (m, 1H), 4,84-5,09 (m, 1H), 3,48-3,63 (m, 1H), 2,75-2,94 (m, 2H), 2,30-2,43 (m, 3H), 1,92-2,11 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 1H), 1,07-1,17 (m, 3H), 0,90-0,98 (m, 3H)

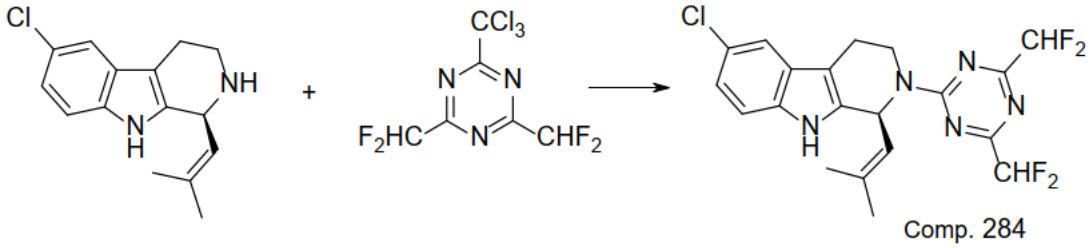
Comp.	Datos
15	MS m/z 525,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,37 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,74-7,85 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,91-6,12 (m, 1H), 4,88-5,07 (m, 1H), 3,58-3,78 (m, 1H), 2,78-3,09 (m, 2H), 1,98-2,13 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 1H), 1,60-1,73 (m, 1H), 1,07-1,20 (m, 3H), 0,83-0,98 (m, 3H)
16	MS m/z 509,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,37 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,74-7,85 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,91-6,12 (m, 1H), 4,88-5,07 (m, 1H), 3,58-3,78 (m, 1H), 2,78-3,09 (m, 2H), 1,98-2,13 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 1H), 1,60-1,73 (m, 1H), 1,07-1,20 (m, 3H), 0,83-0,98 (m, 3H)
18	MS m/z 515,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,38 (s, 1H), 8,04 (c, J = 1,7 Hz, 3H), 7,78 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,05-6,55 (m, 2H), 6,05 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 13,9, 4,9 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,01 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 13,9 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,93-1,70 (m, 2H), 1,61 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,57-1,08 (m, 4H).
20	MS m/z 555,1 [M+H]+; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,30 (s, 1H), 7,98 (s, 3H), 7,73 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,76-5,97 (m, 1H), 4,88 (dd a, J = 13,3, 5,0 Hz, 1H), 4,73-4,82 (m, 1H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,17 (d a, J = 9,3 Hz, 1H), 3,84 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 3,49-3,74 (m, 2H), 3,38 (dd a, J = 10,4, 7,9 Hz, 1H), 2,71-2,96 (m, 2H), 1,74-2,10 (m, 3H)

Comp.	Datos
301	MS m/z 510,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,17-11,42 (m, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,77 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 6,01 (d a, J = 10,5 Hz, 1H), 4,84-5,01 (m, 1H), 3,45-3,66 (m, 1H), 2,73-3,03 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 1,12 (d a, J = 6,3 Hz, 3H), 0,94 (d a, J = 6,5 Hz, 3H)
302	MS m/z 524,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 5,95-6,08 (m, 1H), 4,86-4,98 (m, 1H), 3,48-3,63 (m, 1H), 2,73-2,92 (m, 2H), 2,32-2,40 (s, 3H), 1,94-2,07 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,07-1,18 (m, 3H), 0,89-0,99 (m, 3H)
303	MS m/z 442,2 [M+H]+; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,28 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 7,99-8,06 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,88-6,22 (m, 1H), 4,74-5,22 (m, 1H), 3,42-3,56 (m, 1H), 2,73-2,88 (m, 2H), 1,89-2,05 (m, 1H), 1,59-1,84 (m, 2H), 1,08-1,16 (m, 3H), 0,91-0,99 (m, 3H)
306	MS m/z 443,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,35-11,43 (m, 1H), 8,83-8,95 (m, 1H), 8,67-8,79 (m, 1H), 7,82-8,02 (m, 2H), 7,42-7,66 (m, 2H), 5,93-6,24 (m, 1H), 4,79-5,12 (m, 1H), 3,44-3,67 (m, 1H), 2,73-2,97 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,56-1,72 (m, 1H), 1,05-1,17 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H)

Comp.	Datos
307	MS m/z 507,3 [M-H]-; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,19 (s, 1H), 7,99-8,16 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,44-6,63 (m, 1H), 5,55 (d a, J = 9,8 Hz, 1H), 5,01 (dd a, J = 12,9, 4,6 Hz, 1H), 3,60-3,74 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 1H), 2,79-2,95 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,71-1,82 (m, 3H)
308	MS m/z 521,3 [M-H]-; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,54 (d a, J = 10,0 Hz, 1H), 4,96-5,04 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,03-2,07 (m, 3H), 1,74-1,79 (m, 3H)

Ejemplo 29

Síntesis del Compuesto 284



Comp. 284

Un vial de 40 ml equipado con una barra de agitación, tapón de tabique y una entrada de nitrógeno se cargó con (1S)-6-cloro-1-(2-metilprop-1-enil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (200 mg, 0,767 mmol), 4-dimetilaminopiridina (130 mg, 1,06 mmol), acetonitrilo (7,7 ml) seguido de la adición de 2,4-bis(difluorometil)-6-(triclorometil)-1,3,5-triazina (300 mg, 1,00 mmol). El vial se cerró, se lavó abundantemente con nitrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo oscuro se

absorbió sobre gel de sílice y se sometió a purificación ISCO (hexanos y EtOAc). Se aisló (1S)-2-[4,6-bis(difluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (324 mg, 0,737 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. MS m/z 437,7 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,95-6,59 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,47 (dt, J = 9,6, 1,5 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 3,60-3,44 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 15,7, 3,6 Hz, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,04 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 1,4 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -123,24--123,78 (m).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **29**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
19	MS m/z 519,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,29-11,49 (m, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,79 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,59-7,05 (m, 2H), 5,98 (d a, J = 9,3 Hz, 1H), 4,92-5,10 (m, 1H), 4,83 (d a, J = 6,3 Hz, 1H), 4,67 (d a, J = 6,0 Hz, 1H), 4,20-4,32 (m, 1H), 3,86-3,97 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,53-3,64 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 2,75-3,00 (m, 2H), 1,97-2,14 (m, 1H), 1,73-1,97 (m, 2H)
21	MS m/z 487,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,28-11,43 (m, 1H), 8,84-9,01 (m, 1H), 7,96-8,16 (m, 3H), 7,73-7,87 (m, 1H), 7,44-7,58 (m, 1H), 5,89 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 5,02 (dd a, J = 12,9, 4,4 Hz, 1H), 4,84 (d a, J = 6,0 Hz, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 4,21-4,34 (m, 1H), 3,87-3,99 (m, 1H), 3,63-3,78 (m, 1H), 3,49-3,63 (m, 1H), 3,38-3,49 (m, 1H), 2,74-2,98 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 1H), 1,78-1,95 (m, 2H)
40	MS m/z 412,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-*d*, 400 MHz) δ 11,20 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,04 (c, J = 4,0 Hz, 1H), 4,98 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,33-3,15 (m, 3H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (d, J = 20,4 Hz, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 1H)

Comp.	Datos
44	MS m/z 526,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,81 (ti, J = 54,6 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 10,7, 3,3 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,52 (td, J = 12,5, 4,3 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,91-2,65 (m, 2H), 2,35 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,86 (td, J = 12,4, 3,3 Hz, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,61 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,54-1,22 (m, 3H).
50	MS m/z 562,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,91 (dd, J = 10,0, 4,2 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,61 (td, J = 12,6, 4,5 Hz, 1H), 3,33 (td, J = 10,5, 3,1 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1H), 2,94-2,70 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,76 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,63 (td, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 1,58-1,38 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 2H).
53	MS m/z 520,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (d, J = 56,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 27,9, 8,6 Hz, 1H), 7,11 -7,03 (m, 1H), 6,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 13,1, 4,6 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,58 (td, J = 13,1, 4,3 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,82 (ddd, J = 16,2, 13,3, 4,1 Hz, 2H), 2,07 (ddd, J = 21,7, 19,0, 12,6 Hz, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,53 -1,21 (m, 5H)

Comp.	Datos
60	MS m/z 470,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (td, *J* = 53,5, 7,2 Hz, 2H), 5,90 (dd, *J* = 10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,69-3,43 (m, 3H), 2,99-2,64 (m, 2H), 2,32-1,89 (m, 4H), 1,46 (dc, *J* = 13,8, 7,2 Hz, 1H).
61	MS m/z 470,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,80 (td, *J* = 53,5, 8,8 Hz, 2H), 6,26-5,83 (m, 1H), 4,98 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,88-3,66 (m, 2H), 3,65-3,44 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 15,9, 4,0 Hz, 1H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,33-1,92 (m, 4H), 1,87-1,68 (m, 1H).
62A y 62B	MS m/z 506,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,00 -5,79 (m, 1H), 4,95 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,82 (dt, J = 13,3, 8,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 3,68 -3,57 (m, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,90 -2,72 (m, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,19 -1,91 (m, 3H), 1,47 (td, J = 13,7, 7,1 Hz, 1H).
63	MS m/z 506,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,4, 3,7 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,68-3,56 (m, 3H), 2,94-2,72 (m, 2H), 2,29 (s, 1H), 2,21-1,92 (m, 3H), 1,48 (dc, J = 13,7, 7,0 Hz, 1H).

Comp.	Datos
64	MS m/z 506,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 10,6, 3,2 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,91-2,70 (m, 2H), 2,27 (c, J = 5,5 Hz, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,80 (dc, J = 14,0, 7,3 Hz, 1H).
69	MS m/z 534,2 $[M+H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,03-5,88 (m, 1H), 4,94 (dd, *J* = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,98-2,73 (m, 3H), 2,15 (dd, *J* = 15,7, 8,8 Hz, 1H), 1,98 (dt, *J* = 27,5, 10,0 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H).
73	MS m/z 507,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 11,26 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 3,55-3,43 (m, 5H), 2,78-2,61 (m, 3H), 2,48-2,19 (m, 2H)
108	MS m/z 486,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (c, J = 4,2 Hz, 1H), 6,67-6,96 (m, 1H), 5,95 (c, J = 24,0 Hz, 1H), 4,91-5,00 (m, 1H), 3,55 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,71-2,87 (m, 2H), 1,84-2,10 (m, 4H), 1,59-1,70 (m, 3H), 1,36-1,48 (m, 3H), 1,10-1,15 (m, 1H).

Comp.	Datos
109	MS m/z 504,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 5,92 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 4,93 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 2,72-2,88 (m, 2H), 2,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,89-1,99 (m, 3H), 1,59-1,72 (m, 3H), 1,39-1,49 (m, 3H), 1,10-1,18 (m, 1H)
110	MS m/z 436,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88-6,00 (m, 1H), 4,87-5,02 (m, 1H), 3,49 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 2,76-2,80 (m, 2H), 1,87-1,99 (m, 4H), 1,57-1,62 (m, 3H), 1,43-1,49 (m, 3H), 1,08-1,14 (m, 1H).
113	MS m/z 410,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28-11,23 (m, 1H), 8,93-8,85 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,05-5,92 (m, 1H), 5,00-4,85 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 2,88-2,67 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,80-1,57 (m, 2H), 1,09 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 3H), 7,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
114	MS m/z 442,1 [M+H]+; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,26 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,57-6,97 (m, 2H), 6,03 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 4,96 (dd a, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,68-2,92 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 1H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,04-1,17 (m, 3H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3H)

Comp.	Datos
115	MS m/z 476,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 5,97 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,91 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
116	MS m/z 457,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,86 (s, 1H), 7,35-7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,27-7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99-6,96 (dd, J = 2,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,95-3,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,52-1,46 (m, 1H), 0,97-0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93-0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
123	MS m/z 533,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 13,1, 4,7 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 16,7, 8,1 Hz, 1H), 2,88-2,67 (m, 4H), 2,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,80 (d, J = 13,6 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,23 (t, J = 14,2 Hz, 3H).
128	mezcla diastereomérica 1:1,2. MS m/z 582,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (d ap., *J* = 17,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 5,28-4,78 (m, 1H), 3,61 (c, *J* = 10,8, 9,9 Hz, 1H), 3,35 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,83 (c, *J* = 13,5, 11,6 Hz, 2H), 2,09 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,92 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,80-1,58 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 6H), 1,45-1,15 (m, 3H), 1,03 (dd ap., *J* = 73,4, 6,4 Hz, 3H).

Comp.	Datos
130	MS m/z 490,0 $[M+H]^+$; (DMSO-d_6, 400 MHz), d: 11,26 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 1,6 Hz, 4,0 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 7,2 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 7,07 (dt, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 6,02-5,74 (m, 2 H), 5,07-4,8 (m, 3H), 3,64-3,57 (m, 1 H), 2,87-2,77 (m, 2 H), 2,31-2,88 (m, 1 H), 2,15-2,05 (m, 1 H), 2,00–1,89 (m, 1 H), 1,10 (dd, J = 6,4 Hz, 14,0 Hz, 3 H)
131	MS m/z 474,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,98-5,79 (m, 2H), 5,03 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 2H), 3,59 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,25-2,03 (m, 4H).
133	mezcla diastereomérica 1:1,3. MS m/z 546,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (d ap., *J* = 21,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,00 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,09-4,75 (m, 2H), 3,61 (tt, *J* = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 3,00-2,59 (m, 2H), 2,08 (c, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,98-1,67 (m, 4H), 1,58 (d ap., *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,51 (d ap., *J* = 9,0 Hz, 3H), 1,45-1,14 (m, 3H), 1,02 (dd ap., *J* = 72,3, 6,4 Hz, 3H).
167	MS m/z 436,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,04-5,96 (m, 1H), 4,96 (dd, J = 13,3, 4,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (dt, J = 12,3, 6,8 Hz, 1H), 2,85-2,62 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 1H), 1,75 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Comp.	Datos
174	MS m/z 504,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 13,4, 4,9 Hz, 1H), 3,74 (td, J = 13,3, 4,5 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 18,9, 8,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 23,6, 11,8 Hz, 1H), 2,92-2,75 (m, 2H).
176	MS m/z 518,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (s, 1H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,35-7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H), 1,94--1,93 (m, 1H), 1,80-1,79 (m, 1H), 1,58-1,68 (m, 4H), 1,19-0,81 (m, 6H).
177	MS m/z 498,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,96-6,64 (m, 1H), 6,06-5,67 (m, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 3,58-3,33 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,82 – 1,76 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,39-0,80 (m, 6H).
178	MS m/z 450,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24-11,23 (m, 1H), 8,88-8,85 (m, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,06-5,94 (m, 1H), 5,00-4,84 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,30-2,13 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 4H), 1,23-0,95 (m, 6H).

Comp.	Datos
180	MS m/z 410,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7,80 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 10,4, 3,8 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 13,4, 5,3 Hz, 1H), 3,42 -3,23 (m, 1H), 2,89 -2,77 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 15,5, 3,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,87 (ddd, J = 14,2, 10,3, 3,9 Hz, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,31-0,95 (m, 11H).
181	MS m/z 370,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,19 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,06 (c, J = 4,0 Hz, 1H), 4,96 (c, J = 9,2 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
182	MS m/z 382,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-*d*, 400 MHz) δ 11,17 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,92 (c, J = 4,8 Hz, 1H), 4,99 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,12-1,77 (m, 8H), 1,64-1,55 (m, 1H)
183	MS m/z 396,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (DMSO-*d*, 400 MHz) 11,18 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,99 (c, J = 9,2 Hz, 1H), 3,30 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 3H), 1,51-1,33 (m, 3H), 1,15-1,08 (m, 1H)

Comp.	Datos
205	MS m/z 438,9 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 5,89 (a, 1H), 4,96 (a, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,18 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,12-1,88 (m, 2H), 1,64-1,42 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 3H)
206	MS m/z 438,9 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04-7,06 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,68-2,73 (m, 2H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,30-2,44 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 1H)
212	MS m/z 519,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,98-5,98 (m, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 2H).
217A y 217B	MS m/z 505,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,50 -7,44 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,88 (ddd, J = 13,9, 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,98 -4,81 (m, 1H), 3,88 -3,76 (m, 1H), 3,75 -3,68 (m, 1H), 3,67 -3,53 (m, 2H), 3,27 -3,20 (m, 1H), 2,85 -2,69 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,18 -1,95 (m, 3H), 1,64 (ddd, J = 122,0, 11,9, 7,1 Hz, 1H).

Comp.	Datos
221	MS m/z 409,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (c, J = 5,2 Hz, 2H), 6,05-5,97 (m, 1H), 4,94 (c, J = 41,6 Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
223	MS m/z 477,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 5,97 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,88 (c, J = 9,2 Hz, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
224	MS m/z 475,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,86 (s, 1H), 7,35-7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27-7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99-6,96 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 3,95-3,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,52-1,46 (m, 1H), 0,97-0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93-0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
226	MS m/z 463,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 13,4 Hz, 4,4 Hz, 1H), 3,51 -3,44 (m, 1H), 2,82 -2,72 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 14,6 Hz, 7,2 Hz, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Comp.	Datos
228	MS m/z 475,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 11,15 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97-6,00 (m, 1H), 4,97 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 2,72-2,84 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 1H), 0,69-0,75 (m, 1H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,04-0,15 (m, 2H)
231	MS m/z 435,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 -6,96 (m, 2H), 5,96 (d, J = 25,9 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 36,4 Hz, 1H), 3,48 -3,34 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 2H), 2,09 -1,77 (m, 4H), 1,74 -1,51 (m, 3H), 1,51 -1,27 (m, 3H), 1,19 -1,02 (m, 1H)
234	MS m/z 433,2 $[M+H]^+$; (DMSO-d_6, 400 MHz) 11,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,09-5,57 (m, 3H), 5,00-4,84 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 3H), 2,45-2,07 (m, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 1H).
237	MS m/z 449,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32-7,30 (d, J = 8,8, 2H), 7,03-7,02 (m, 2H), 6,00-5,97 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,29-2,27 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 4H), 1,31-0,93 (m, 6H).

Comp.	Datos
238	MS m/z 510,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,33-7,31 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,28-0,83 (m, 6H).
240	MS m/z 453,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,05-5,81 (m, 1H), 5,03-4,77 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,76-1,32 (m, 6H), 1,17-1,04 (m, 1H).
241	MS m/z 425,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,13-4,88 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,82-2,60 (m, 2H), 1,97-1,70 (m, 2H), 0,78-0,65 (m, 1H), 0,45-0,20 (m, 2H), 0,18-0,01 (m, 2H)
253	MS m/z 411,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,28 -3,07 (m, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,26 (dd, J = 32,9, 11,9 Hz, 2H)

Comp.	Datos
258	MS m/z 435,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,00-5,87 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 3,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,70-2,69 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,55-2,69 (m, 2H), 1,41-1,17 (m, 3H).
262	MS m/z 359,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz), δ 11,24 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,00–4,76 (m, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 2,71–2,61 (m, 2H), 1,96–1,81 (m, 1H), 1,74–1,62 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
263	MS m/z 369,0 [M+H]$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,10 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,85 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,11 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 5,5 Hz, 3H)
264	MS m/z 367,0 [M+H]$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 7,46 -7,20 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,22 (d, J = 12,5 Hz, 6H), 1,80 (d, J = 45,4 Hz, 2H), 0,72 (s, 1H), 0,36 (s, 2H), 0,07 (s, 2H)

Comp.	Datos
265	MS m/z 381,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,10 -5,85 (m, 1H), 4,96 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,1, 7,9 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,37 (dd, J = 15,4, 8,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,09 (s, 1H), 2,00 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,78 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 1,64 -1,53 (m, 1H), 1,24 (s, 1H)
266	MS m/z 395,1 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,05 (dd, J = 10,1, 3,1 Hz, 1H), 5,09 -4,81 (m, 1H), 3,31 -3,11 (m, 1H), 2,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,02 -1,75 (m, 4H), 1,73 -1,52 (m, 3H), 1,55 -1,29 (m, 3H), 1,12 (dd, J = 11,9, 7,9 Hz, 1H)
267	MS m/z 409,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,52 -7,20 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,26 -3,12 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,87 -1,42 (m, 6H), 1,34 -0,86 (m, 6H)
276	MS m/z 647,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,61 (dt, J = 17,0, 7,0 Hz, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,01 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,91-2,69 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,50 (s, 1H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).

Comp.	Datos
282	MS m/z 474,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,97 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 2,92 (c, J = 12,4 Hz, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).
283	MS m/z 458,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 53,2 Hz, 1H), 6,51 (c, J = 13,6 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,05-4,94 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 2,91 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,78 (c, J = 11,6 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,75 (s, 3H).
285	MS m/z 408,2 $[M-H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (c, J = 11,2 Hz, 1H), 6,50 (c, J = 26,4 Hz, 1H), 5,48 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06-4,91 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,87 (c, J = 12 Hz, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,03 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,74 (s, 3H).
291	MS m/z 518,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-*d*, 400 MHz) 11,28 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,01 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,94 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,72-3,61 (m, 3H), 3,39 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,88 (c, J = 12,4 Hz, 1H), 2,81-2,65 (m, 3H), 2,34 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 16,8 Hz, 1H).

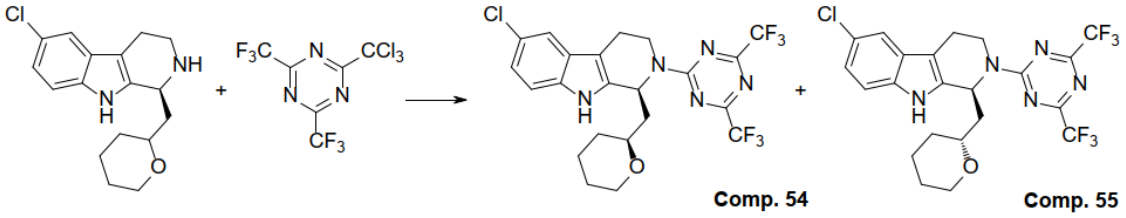
Comp.	Datos
294	MS m/z 368,2 [M+H]+; ^{1}H RMN (DMSO-*d*, 400 MHz) δ 11,00 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,02 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 2,79 (c, J = 12 Hz, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,31 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,72 (s, 3H)
295	MS m/z 368,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,02 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 2,79 (c, J = 12 Hz, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,31 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).
296	MS m/z 367,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 10,91 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 13,3, 4,2 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,3, 8,6 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,70 (s, 3H)
297	MS m/z 367,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 10,91 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,41 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 13,3, 4,2 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 11,3, 8,6 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,70 (s, 3H)

Comp.	Datos
299	MS m/z 435,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,81-5,76 (m, 1H), 4,97 (d, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
300	MS m/z 449,7 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 9,4 Hz, 4,0 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 13,4 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
313	MS m/z 480,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (s a, 1 H) 2,00-2,10 (m, 2 H) 2,19 (s a, 1 H) 2,71-2,86 (m, 2 H) 3,37-3,42 (m, 1 H) 3,55 (s a, 1 H) 3,75 (s a, 1 H) 4,00 (s a, 2 H) 4,96 (d a, *J* = 11,13 Hz, 1 H) 5,79 (d a, *J* = 10,88 Hz, 1 H) 6,07 (d a, *J* = 7,25 Hz, 1 H) 6,18-6,24 (m, 1 H) 6,64-6,95 (m, 2 H) 7,06 (d a, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,33 (d a, *J* = 7,75 Hz, 1 H) 7,46 (s a, 1 H) 11,29 (s a, 1 H)
321	MS m/z 419,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 6,06-5,88 (m, 1H), 4,37-4,17 (m, 1H), 3,61-3,41 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,84-1,83 (m, 2H), 1,58-1,29 (m, 6H), 1,12-1,04 (m, 1H)

Comp.	Datos
340	MS m/z 409,9 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,34-5,75 (m, 1H), 5,25- 4,69 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
341	MS m/z 357,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 13,2, 3,8 Hz, 1H), 3,34–3,26 (m, 1H), 2,79–2,63 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,72 (s, 3H)

Ejemplo 30

Síntesis de los compuestos 54 y 55



Un vial de 20 ml se cargó seguidamente con (1S)-6-cloro-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (100 mg, 0,328 mmol), 4-dimetilaminopiridina (81 mg, 0,656 mmol), acetonitrilo (3,3 ml) y 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (220 mg, 0,658 mmol), se cerró y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo oscuro obtenido se sometió a purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc) para aislar cada diastereómero Compuesto 54 y Compuesto 55 en forma de

sólidos amorfos de color blanco. No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular.

Compuesto 54: MS m/z 518,2 [M-H]-; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,58 (td, J = 12,5, 4,4 Hz, 1H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,92-2,70 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,45 (c, J = 13,7 Hz, 4H), 1,32-1,12 (m, 1H).

Compuesto 55 MS m/z 518,2 $[M-H]^-$;^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 13,7, 5,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,13-2,95 (m, 1H), 2,86 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,23-1,94 (m, 2H), 1,83 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,39 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,32-1,14 (m, 1H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **30**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

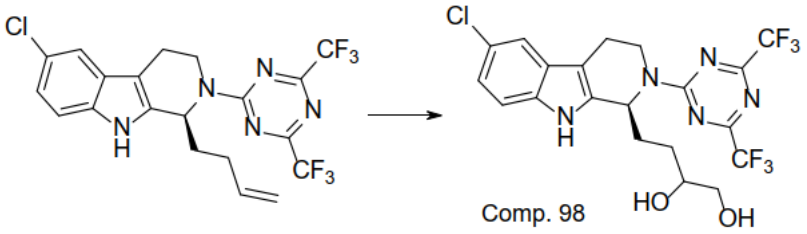
Comp.	Datos
42	MS m/z 482,2 $[M+H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 53,5, 12,8 Hz, 2H), 5,95 (dd, *J* = 10,6, 3,3 Hz, 1H), 4,90 (dd, *J* = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 3,86-3,52 (m, 2H), 3,45 (ddd, *J* = 13,2, 11,6, 4,5 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 11,0, 9,7 Hz, 1H), 2,84-2,57 (m, 2H), 2,27 (dd, *J* = 12,2, 4,1 Hz, 1H), 1,73 (dddd, *J* = 40,7, 14,0, 10,1, 3,4 Hz, 2H), 1,53 (dt, *J* = 12,6, 3,4 Hz, 1H), 1,45-1,16 (m, 3H).
43	MS m/z 482,2 $[M+H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 53,5, 16,5 Hz, 2H), 5,89 (dd, *J* = 10,4, 4,1 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,03 (ddd, *J* = 11,0, 4,2, 1,5 Hz, 1H), 3,62 (dt, *J* = 11,1, 4,0 Hz, 1H), 3,46 (ddd, *J* = 13,2, 11,6, 4,6 Hz, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 11,1, 8,9 Hz, 1H), 2,84-2,58 (m, 2H), 1,97-1,73 (m, 2H), 1,68 (dd, *J* = 12,9, 4,2 Hz, 1H), 1,58-1,28 (m, 3H), 1,23-1,05 (m, 1H).
47A y 47B	MS m/z 520,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (d, J = 22,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 23,8, 7,0 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 4,13 -3,55 (m, 3H), 3,36 -2,97 (m, 2H), 2,89 -2,73 (m, 2H), 2,01 (ddd, J = 93,0, 31,9, 11,0 Hz, 2H), 1,74 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,69 -1,40 (m, 3H), 1,37 –1,17 (m, 1H).

Comp.	Datos
58	MS m/z 450,1 $[M+H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 8,87 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 7,45 (d, 1 H, *J* = 2,4 Hz), 7,34 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,05 (c, 1H, *J* = 6,8 Hz), 6,04-5,90 (m, 1H), 5,00-4,84 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,46-1,23 (m, 4H).
59	MS m/z 450,2 $[M+H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,87 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,45 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz), 7,34 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,05 (c, 1H, *J* = 6,8 Hz), 5,98-5,85 (m, 1H), 4,99-4,84 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,20 (c, 1H, *J* = 9,6 Hz), 2,83-2,66 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 3H), 1,25-1,15 (m, 1H).
100	MS m/z 562,2 $[M+H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,29-5,80 (m, 1H), 4,92 (dd, J = 13,4, 5,0 Hz, 1H), 4,04 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,59 (td, J = 12,4, 4,6 Hz, 1H), 2,97-2,70 (m, 2H), 2,08 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,84-1,64 (m, 1H), 1,48 (s, 1H), 1,23 (tt, J = 13,4, 6,5 Hz, 5H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,02 (s a, 6 Hz).
101	MS m/z 562,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,13-5,89 (m, 1H), 4,92 (dd, *J* = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 4,16-3,99 (m, 1H), 3,75-3,48 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 1,91 (c, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,73 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,44-1,07 (m, 5H), 1,07-1,00 (m, 7H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Comp.	Datos
213A y 213B	MS m/z 519,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (d, J = 20,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 14,5, 1,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,99 -5,87 (m, 1H), 4,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,13 -3,65 (m, 2H), 3,50 (td, J = 11,4, 5,3 Hz, 1H), 3,15 (ddd, J = 84,0, 16,6, 7,0 Hz, 2H), 2,83 -2,71 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,92 -1,71 (m, 2H), 1,42 (ddd, J = 37,2, 36,5, 24,3 Hz, 4H)

Ejemplo 31

Síntesis del Compuesto 98



Un vial de 20 ml se cargó con (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-but-3-enil-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (90 mg, 0,189 mmol), osmiato de potasio (VI) dihidrato (4 mg, 0,011 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (30 mg, 0,248 mmol), se suspendió en acetona (5 ml) y agua (1 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo obtenido se recogió en DMSO y se sometió a purificación por HPLC prep. (agua y acetonitrilo). Después de la liofilización, se obtuvo 4-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butano-1,2-diol (35 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. MS m/z 508,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,98-5,79 (m, 2H),

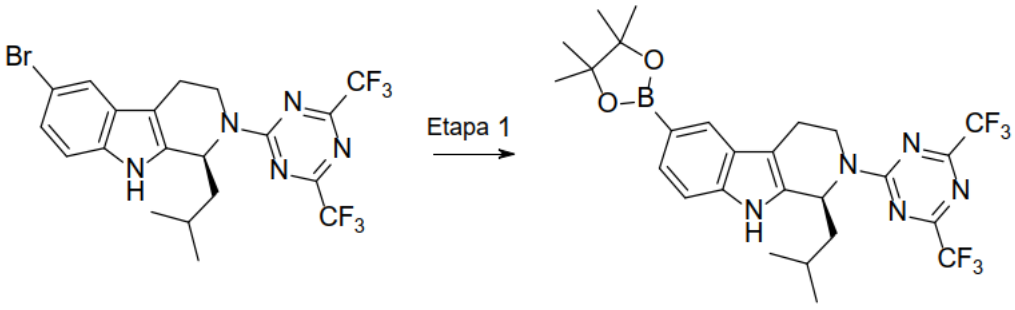
5,03 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 2H), 3,59 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,25-2,03 (m, 4H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **31**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
102	MS m/z 578,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,62-11,03 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,13-5,78 (m, 1H), 4,93 (dd, *J* = 13,8, 5,7 Hz, 1H), 4,31-4,11 (m, 1H), 4,09-3,82 (m, 1H), 3,62 (c, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,35 (s ap., 1H), 3,20-2,92 (m, 1H), 2,94-2,73 (m, 2H), 2,26-1,98 (m, 1H), 1,98-1,79 (m, 1H), 1,72 (p, *J* = 11,1, 10,1 Hz, 1H), 1,61-1,39 (m, 1H), 1,26 (s ap., 1H), 1,14 (dd, *J* = 9,2, 6,0 Hz, 2H), 1,06-0,92 (m, 8H).

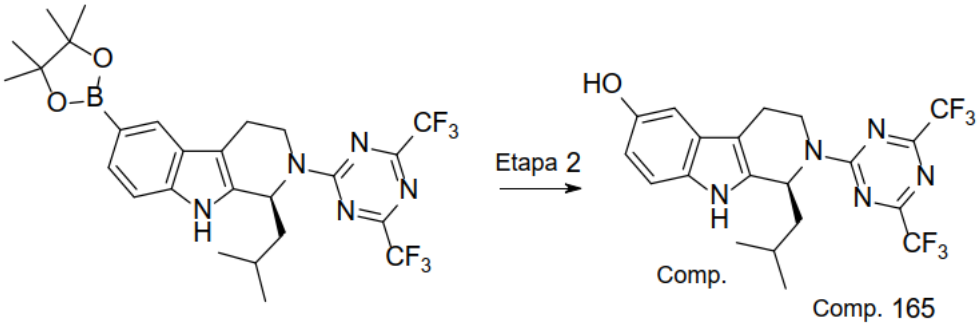
Ejemplo 32

Síntesis del Compuesto 165



Etapa 1: Un vial de 20 ml se cargó con bis(pinacolato)diboro (117 mg, 0,461 mmol), acetato potásico (56 mg, 0,571 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (63 mg, 0,076 mmol), (1S)-2-[4,6-

bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-bromo-1-isobutil-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (200 mg, 0,383 mmol), se cerró y se puso en una atmósfera de argón. Los sólidos se suspendieron en dioxano y se dejaron en agitación a 100 °C durante una noche. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos y EtOAc). Se aisló (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-isobutil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (130 mg, 0,228 mmol, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. MS m/z 568,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 13,1, 5,1 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,97-2,73 (m, 2H), 1,99 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,78 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,29 (s, 12H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3H).



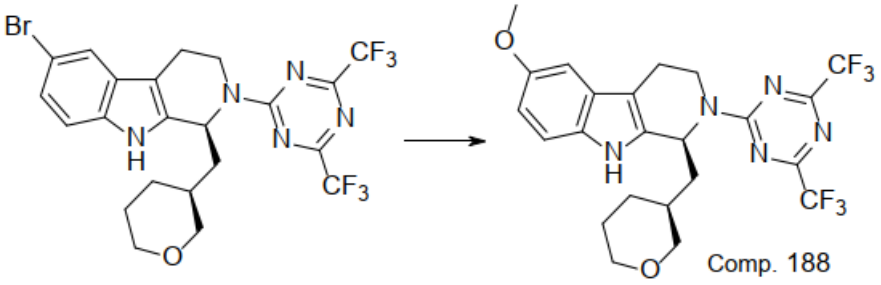
Comp. 165

Etapa 2: Un vial de 8 ml se cargó con (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-isobutil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (130 mg, 0,228 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml), agua (1 ml) seguido de la adición de perborato de sodio (100 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 14 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró, la fase acuosa se lavó con DCM, las

fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, los volátiles se eliminaron y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos y EtOAc). El producto (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-6-ol (81 mg, 0,176 mmol, rendimiento del 77 %) se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. MS m/z 458,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,57 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,58 (dt, J = 14,6, 8,1 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,75 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 33

Síntesis del Compuesto 188



Comp. 188

En un vial de centelleo se cargaron (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-bromo-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (120 mg, 0,21 mmol), metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (20 mg, 0,02 mmol), fluoruro de cesio (100 mg, 0,66 mmol) y tolueno (1 ml). El vial de reacción se lavó abundantemente con argón y se selló, después la mezcla se calentó a 50 °C durante 15 minutos y se añadió metanol (0,035 ml, 0,87 mmol). El vial de reacción se lavó abundantemente de nuevo con argón y se selló,

después la mezcla se dejó en agitación a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró directamente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto deseado (29 mg, rendimiento del 26 %).

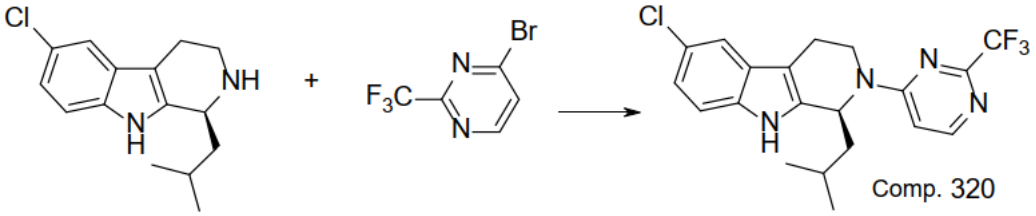
Compuesto 188: ESI-MS m/z 514 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 6,90 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,70 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 5,92 (c, 1H, J = 8 Hz), 4,96 (c, 1H, J = 9,2 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,55 (m, 3H), 3,29 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 2,99 (t, 1H, J = 10,4 Hz), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,61-1,32 (m, 4H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **33**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
189	ESI-MS m/z 514 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,90 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,70 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 5,86 (c, 1H, J = 6 Hz), 4,90 (c, 1H, J = 9,2 Hz), 4,06 (c, 1H, J = 8,4 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 2H)
218	ESI-MS m/z 513,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 10,9, 3,2 Hz, 1H), 5,04-4,79 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 5H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,29 (td, J = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,32 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,72 (ddd, J = 13,9, 10,0, 3,2 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,36 (dc, J = 20,7, 11,5 Hz, 2H)

Ejemplo 34

Síntesis del Compuesto 320

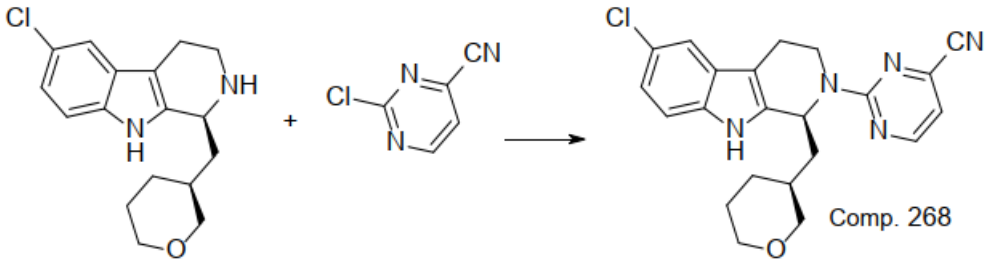


Un vial de 8 ml se cargó con (1S)-6-cloro-1-isobutil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (100 mg, 0,380 mmol), fluoruro de cesio (170 mg, 1,119 mmol), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (33 mg, 0,038 mmol), se cerró y se puso en una

atmósfera de argón. Se añadió 4-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (100 mg, 0,427 mmol) en tolueno (4 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 °C durante 8 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se absorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos y EtOAc). Se aisló (1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (79 mg, 0,193 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS m/z 407,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,37 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,74 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,11 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Ejemplo 35

Síntesis del Compuesto 268



Un vial de 8 ml equipado con barra de agitación y tapón de tabique se cargó con (1S)-6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol; ácido fórmico (100 mg, 0,285 mmol), 2-cloropirimidin-4-carbonitrilo (61 mg, 0,428 mmol), suspendido en 1-butanol (1 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y el vial se puso en un bloque de calentamiento precalentado a 100 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

concentró y se sometió a purificación isco (hexanos y EtOAc al 0-100 %). El producto 2-[(1S)-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il]pirimidin-4-carbonitrilo (72 mg, 0,176 mmol, rendimiento del 62 %) se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. MS m/z 406,3 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 6,09-5,75 (m, 1H), 4,97-4,67 (m, 1H), 3,70 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,39 (dt, J = 14,8, 8,7 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,71 (s a, 2H), 2,32-2,05 (m, 1H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 2H), 1,48-1,21 (m, 2H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **35**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
39	ESI-MS m/z 412,2,0 $[M-H]^-$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,05-11,26 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 5,81-5,95 (m, 1H), 4,85-4,97 (m, 1H), 4,72-4,81 (m, 1H), 4,47-4,63 (m, 1H), 4,16-4,36 (m, 1H), 3,73-3,89 (m, 1H), 3,53-3,66 (m, 1H), 3,29-3,41 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 2H), 2,52-2,76 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,71 (d a, J = 10,5 Hz, 2H)

Comp.	Datos
41	MS m/z 410,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6; 2,1 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 10,7, 3,4 Hz, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 3,71 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,65 (dt, J = 11,1, 2,6 Hz, 1H), 3,29 (tt, J = 9,1, 5,3 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,79-2,59 (m, 2H), 2,34 (solapamiento de s, 3H), 2,33-2,31 (solapamiento de m, 1H), 2,30 (solapamiento de s, 3H), 1,80-1,56 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,42-1,20 (m, 2H).
207A o 207B	ESI-MS m/z 450,9 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 5,95-6,03 (m, 1H), 4,81-4,96 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 2H), 3,27 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,00 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,31-2,32 (m, 1H), 1,77-1,81 (m, 1H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,44-1,71 (m, 3H), 1,11-1,37 (m, 2H). Las señales de RMN características para cada compuesto se superpusieron para proporcionar un único espectro de RMN sin asignación a un diastereoisómero particular

Comp.	Datos
208A o 208B	ESI-MS m/z 451,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 5,90-5,99 (m, 1H), 4,81-4,95 (m, 1H), 4,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 2H), 2,67-2,72 (m, 2H), 1,73-1,84 (m, 3H), 1,41-1,60 (m, 3H), 1,19-1,25 (m, 1H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular
209A o 209B	ESI-MS m/z 433 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,72-2,66 (m, 2H), 3,40-2,36 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,00 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 3,5 Hz, 2H), 1,79-1,72 (m, 2 H), 1,61-1,57 (m, 2 H), 1,39-1,28 (m, 2H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular

Comp.	Datos
210A o 210B	ESI-MS m/z 433 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* = 53,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,11 (c, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,41-3,59 (m, 1 H), 3,28-3,25 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 1H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular
211	MS m/z 465,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,14-5,89 (m, 1H), 5,09-4,78 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 14,3 Hz, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,45 (d, *J* = 19,0 Hz, 3H), 2,34 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,77 (dt, *J* = 24,8, 9,5 Hz, 2H), 1,56 (d, *J* = 25,5 Hz, 2H), 1,35 (s, 2H).
214	ESI-MS m/z 519,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 9,8, 4,4 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,56 -3,47 (m, 1H), 3,31 -3,28 (m, 1H), 3,25 -3,17 (m, 1H), 2,79 -2,71 (m, 2H), 1,92 -1,82 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,64 -1,55 (m, 1H), 1,53 -1,40 (m, 2H), 1,24 –1,18 (m, 1H).

Comp.	Datos
215	MS m/z 519,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 13,5, 3,8 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,57-3,43 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,00 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 15,7, 10,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,83 (dd, *J* = 17,8, 6,9 Hz, 1H), 1,72 (dd, *J* = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 1,57 (t, *J* = 21,8 Hz, 2H), 1,34 (dd, *J* = 22,2, 12,4 Hz, 2H).
216	MS m/z 519,1 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,48 -7,41 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 9,4, 3,0 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 13,3, 4,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,49 (td, J = 13,3, 4,7 Hz, 1H), 3,19 (dt, J = 16,9, 8,5 Hz, 2H), 2,82 -2,68 (m, 2H), 2,12 -1,98 (m, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,51 -1,35 (m, 4H), 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 1H).
220	ESI-MS m/z 509,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,60-7,22 (m, 3H), 7,05 (m, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,20-5,76 (m, 1H), 4,89 (m, *J* = 13,3, 4,3 Hz, 1H), 4,36 (m, *J* = 49,6, 5,3 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,49 (m, *J* = 16,2, 11,3, 5,2 Hz, 2H), 3,31 (dd, *J* = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 2,86-2,65 (m, 2H), 1,94 (m, *J* = 14,3, 7,7 Hz, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H).

Comp.	Datos
222	ESI-MS m/z 391,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* = 54 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,09-1,08 (m, 3H), 0,92-0,90 (m, 3H)
225	MS m/z 523,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,24 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,97 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 4,88 (dd a, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 3,37-3,64 (m, 2H), 2,66-2,94 (m, 1H), 1,90-2,09 (m, 1H), 1,52-1,85 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,92 (d a, J = 6,5 Hz, 3H)
230	MS m/z 500,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,45 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (c, J = 4,0 Hz, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 2,74-2,77 (m, 2H), 1,87-2,09 (m, 4H), 1,62-1,68 (m, 3H), 1,43-1,46 (m, 3H), 1,12-1,14 (m, 1H)
239	MS m/z 467,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,11-5,91 (m, 1H), 5,01-4,75 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,35-2,06 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,78-1,52 (m, 5H), 1,32-0,91 (m, 6H)

Comp.	Datos
242	MS m/z 437,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,43 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 16,0, 8,0 Hz, 1H), 3,40–3,33 (m, 1H), 2,88–2,79 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 16,0, 4,0 Hz, 1H), 2,53–2,45 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,20–1,93 (m, 3H), 1,90–1,82 (m, 2H), 1,77–1,67 (m, 2H)
243	MS m/z 467,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,04-5,94 (m, 1H), 4,96-4,83 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,51-1,49 (m, 2H), 1,36- 1,18 (m, 2H).
245	ESI-MS m/z 435,2. $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09-11,30 (m, 1H), 8,63 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 1H), 6,60-6,83 (m, 1H), 6,58-6,96 (m, 1H), 5,95 (d a, J = 9,8 Hz, 1H), 4,91 (d a, J = 12,1 Hz, 1H), 4,83 (d a, J = 5,9 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,19-4,30 (m, 1H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,57-3,72 (m, 1H), 3,29-3,48 (m, 2H), 2,70 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 1,74-1,97 (m, 3H)

Comp.	Datos
248	ESI-MS m/z 413,2. $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05-11,23 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23-7,36 (m, 1H), 7,02 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,95-6,04 (m, 1H), 4,88-5,02 (m, 2H), 4,81-4,88 (m, 1H), 4,56-4,68 (m, 2H), 4,29-4,40 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 1H), 3,40 (s a, 1H), 3,19-3,33 (m, 1H), 2,60-2,73 (m, 2H), 2,25 (s, 4H), 1,65-1,95 (m, 3H)
249	ESI-MS m/z 399,0 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,13 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,36 (m, 1H), 7,03 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,98 (d a, J = 10,3 Hz, 1H), 4,87-5,01 (m, 1H), 4,81-4,86 (m, 1H), 4,58-4,67 (m, 1H), 4,24-4,36 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 1H), 3,63 (t a, J = 9,8 Hz, 1H), 3,40 (t a, J = 9,8 Hz, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,69-1,98 (m, 3H)
252	MS m/z 395,1 $[M-H]^-$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 6,08-6,02 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 3,70 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,32-3,22 (m, 2H), 3,01 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,65 (h, J = 11,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,84-1,47 (m, 4H), 1,46-1,25 (m, 2H).

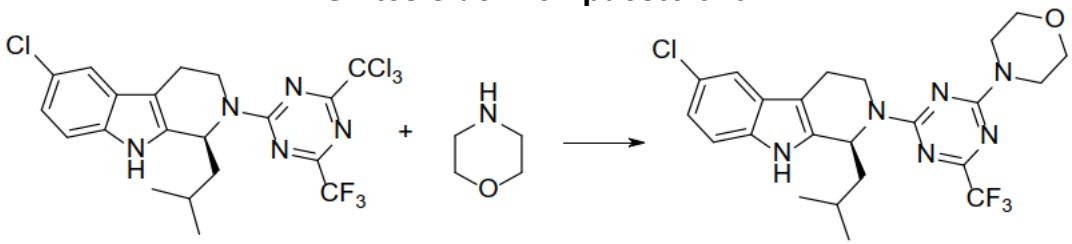
Comp.	Datos
254	MS m/z 409,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,07 (dd, J = 10,8, 3,4 Hz, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,33-3,19 (m, 2H), 3,00 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 10,7; 4,8 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,79-1,46 (m, 4H), 1,43-1,26 (m, 2H).
255	MS m/z 429,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,26-1,43 (m, 2 H) 1,55-1,76 (m, 4 H) 2,26-2,29 (m, 6 H) 2,46-2,48 (m, 1 H) 2,59-2,69 (m, 2 H) 3,01 (t a, *J* = 10,30 Hz, 1 H) 3,20-3,30 (m, 2 H) 3,65-3,73 (m, 2 H) 4,82 (d a, *J* = 12,21 Hz, 1 H) 5,95 (d a, *J* = 10,68 Hz, 1 H) 7,01 (d a, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,30 (d a, *J* = 8,70 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 11,14 (s, 1 H)
256	MS m/z 415,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,22-1,48 (m, 2 H) 1,60 (s a, 2 H) 1,64-1,81 (m, 2 H) 2,21 (d a, *J* = 6,00 Hz, 1 H) 2,31-2,33 (m, 3 H) 2,59-2,72 (m, 2 H) 3,02 (t, *J* = 10,32 Hz, 1 H) 3,26-3,30 (m, 2 H) 3,66-3,74 (m, 2 H) 4,76-4,82 (m, 1 H) 5,94 (d a, *J* = 7,50 Hz, 1 H) 7,01 (d a, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J* = 8,50 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 11,13 (s, 1 H)

Comp.	Datos
257	MS m/z 399,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 10,6, 3,6 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 13,6, 4,9 Hz, 1H), 3,76-3,63 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 3,01 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,60 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,40 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 1,35-1,24 (m, 1H).
269	MS m/z 424,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, Acetona) δ 10,34 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,30 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,91 (ddd, J = 14,7, 10,6, 4,6 Hz, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,74-1,56 (m, 2H), 1,49 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,39-1,22 (m, 2H).
298	MS m/z 475,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 7,48 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,96 (c, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,87 (c, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,02 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 0,8 Hz, 3H).
304	MS m/z 440,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,08 (s, 1H), 8,74 (d, J = 4,50 Hz, 1H), 8,04 (s, 3H), 7,78 (d a, J = 8,75 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,50 Hz, 1H), 6,42-6,66 (m, 1H), 5,36-5,63 (m, 1H), 4,90-5,16 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 2,88 (s a, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

Comp.	Datos
305	MS m/z 440,2 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,13 (s, 1H), 8,70-8,78 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,75 Hz, 2H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,05 (d, J = 4,50 Hz, 1H), 6,52 (d a, J = 9,01 Hz, 1H), 5,49 (d a, J = 8,50 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H) 3,38-3,56 (m, 1H) 2,75-3,00 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,74 (s, 3H)

Ejemplo 36

Síntesis del Compuesto 310



Comp. 310

Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación se cargó con (1S)-6-cloro-1-isobutil-2-[4-(triclorometil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (50 mg, 0,095 mmol), morfolina (12 mg, 0,138 mmol), N,N-dimetilformamida (3 ml), N,N-diisopropiletilamina (393 mg, 3,041 mmol), 4-dimetilaminopiridina (24 mg, 0,194 mmol), el vial se cerró y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 14 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), después se secaron sobre Na_2SO_4 y los volátiles se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (agua-acetonitrilo). Después de la liofilización, se obtuvo (1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[4-(morfolin-4-il)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (34 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un

sólido amorfo de color amarillo. MS m/z 493,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,41-7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,09-7,08 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,99-5,95 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 5,01-4,96 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 3,88-3,75 (m, 8H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,72-2,67 (dd, J = 4,8, 14,8 Hz, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 1H), 1,12-1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,00-0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **36**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

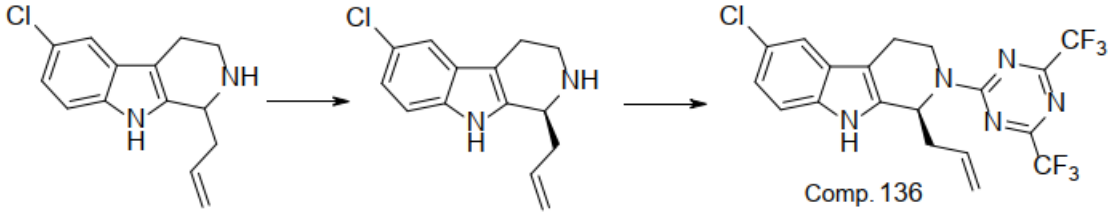
Comp.	Datos
111	MS m/z 534,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (c, J = 4,4 Hz, 1H), 7,04 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 5,92 (c, J = 2,8 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 24,0 Hz, 1H), 3,74-3,84 (m, 4H), 2,51-2,72 (m, 2H), 2,34-2,40 (m, 4H), 2,20 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,82-2,02 (m, 4H), 1,48-1,67 (m, 6H), 1,06-1,08 (m, 1H).
112	MS m/z 506,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,42-7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20-7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09-7,08 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,07-6,03 (dd, J = 4,0,13,2 Hz, 1H), 5,14-5,09 (dd, J = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 3,89-3,84 (m, 4H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,71-2,70 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,47-2,42 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,58-1,55 (m, 1H), 1,12-1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97-0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Comp.	Datos
179	MS m/z 548,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18-11,14 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 5,98-5,92 (m, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 3,87-3,67 (m, 5H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,44-2,27 (m, 5H), 2,22-2,19 (m, 3H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,74 -1,68 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 4H), 1,23-0,94 (m, 6H).
286	MS m/z 454,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (mezcla de rotámeros) 11,01 (d aparente, J = 37,6 Hz, 1H), 7,48 (c, J = 2,8 Hz, 1H), 7,34 (c, J = 2,8 Hz, 1H), 7,07 (c, J = 16,5 Hz, 1H), 6,50 (c, J = 52,4 Hz, 1H), 5,48 (c, J = 1,2 Hz, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,56 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,02 (c, J = 8,4 Hz, 3H), 1,74 (d, J = 4 Hz, 3H).
287	MS m/z 506,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (d, J = 39,2, 1H), 7,46 (c, J = 2,8 Hz, 1H), 7,33 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,05 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 6,51 (c, J = 28,8 Hz, 1H), 5,45 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 3,79 (c, J = 26,8 Hz, 4 H), 3,37 (c, J = 12,8 Hz, 1H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,36 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,22 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
309	MS m/z 493,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (d, J = 35,6 Hz, 1H), 7,46 (c, J = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (c, J = 2 Hz, 1H), 7,05 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 6,51(c, J = 28,4 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 4H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,42 (s, 1H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,74 (t, J = 5,6 Hz, 3H).

Comp.	Datos
311	MS m/z 521,3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (d, J = 23,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (c, J = 4,0 Hz, 1H), 7,04 (c, J = 2,0 Hz, 1H), 5,90 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 4H), 3,65-3,69 (m, 4H), 3,33-3,35 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 2H), 1,71-2,10 (m, 4H), 1,46-1,60 (m, 3H), 1,37-1,44 (m, 3H), 1,04-1,13 (m, 1H).
312	MS m/z 535,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18-11,13 (dd, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,00-5,93 (m, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 3,83-3,64 (m, 9H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,34-2,15 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,23-0,94 (m, 6H).

Ejemplo 37

Síntesis del Compuesto 136



Etapa 1: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 1-alil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (1 g, 4,05 mmol), ácido (2S)-3-fenil-2-(p-tolilsulfonilamino)propanoico (1 g, 3,131 mmol) suspendido en metanol (25 ml) y se calentó a reflujo. Se añadió continuamente metanol (70 ml) a reflujo. Después de dejar en agitación a reflujo durante 1 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido de color blanco se eliminó por filtración. El sólido se suspendió entre EtOAc (100 ml) y NH_4OH ac. (100 ml) y se mezcló

hasta que se disolvieron todos los sólidos. La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida, produciendo: (1S)-1-alil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (295 mg, 1,20 mmol, 100 % en masa) enantioenriquecido (>98:2 de er.).

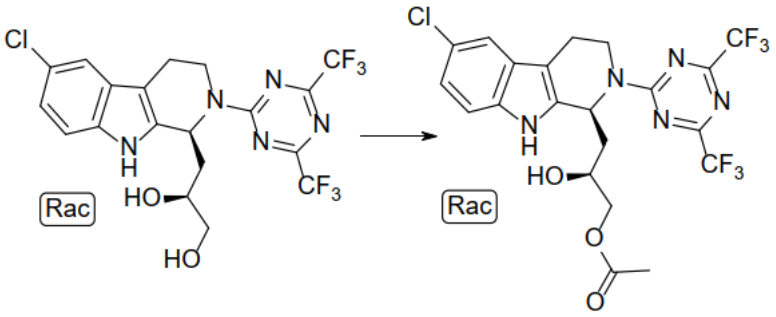
Etapa 2: Un vial de 20 ml se cargó con (1S)-1-alil-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (135 mg, 0,547 mmol), 4-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,810 mmol), acetonitrilo (5,5 ml), 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (275 mg, 0,822 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se absorbió sobre celite y se sometió a purificación ISCO por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos y EtOAc al 0-100 %). Se aisló (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(prop-2-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (240 mg, 0,520 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. MS m/z 460,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 5,81 (ddt, J = 17,2, 10,1, 7,2 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 13,1, 5,1 Hz, 1H), 3,58 (td, J = 12,7, 4,2 Hz, 1H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 2H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **37**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
117	MS m/z 522,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,29 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13-7,24 (m, 1H), 5,97 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 4,92 (dd a, J = 13,1, 4,6 Hz, 1H), 3,60 (td, J = 12,4, 4,3 Hz, 1H), 2,71-2,94 (m, 2H), 1,92-2,10 (m, 1H), 1,73-1,86 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 1,06-1,15 (m, 3H), 0,88-0,98 (m, 3H)

Ejemplo 38

Síntesis de los Compuestos 78A y 78B



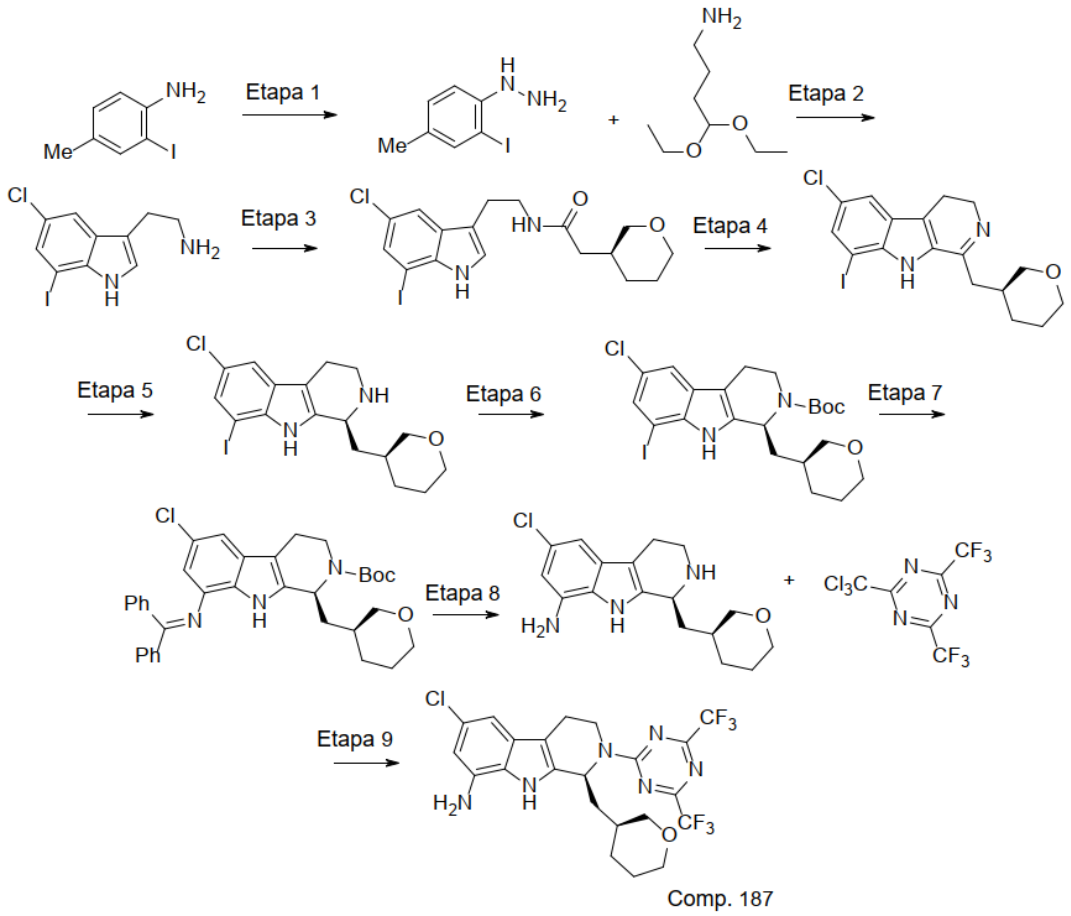
Comp. 78A y 78B

Un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación se cargó con una mezcla racémica de (2S)-3-[(1S)-2-[4,6-bis (trifluoro metil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]propano-1,2-diol y (2R)-3-[(1R)-2-[4,6-bis (trifluoro metil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]propano-1,2-diol (210 mg, 0,424 mmol), tetrahidrofurano (4 ml), trietilamina (0,09 ml, 0,6 mmol), anhídrido acético (0,048 ml, 0,51 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 h. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos del 0 al 40 %/EtOAc) para proporcionar una mezcla racémica del Compuesto 78A acetato de (2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-

il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-hidroxipropilo y el Compuesto 78B acetato de (2R)-3-{(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-hidroxipropilo (98 mg, 0,182 mmol, rendimiento del 43 %) aislada en forma de un sólido amorfo incoloro. MS m/z 536,15 [M-H]-; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 4,98-4,89 (m, 2H), 4,00-3,82 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 2,92-2,72 (m, 2H), 2,23-2,02 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 39

Síntesis del Compuesto 187



Etapa 1: Se suspendió 2-yodo-4-metil-anilina (3,0 g, 12,9 mmol, 100 % en

masa) en una solución acuosa enfriada con hielo de ácido clorhídrico concentrado (10 ml, 121,8 mmol). Se añadió gota a gota solución de nitrito sódico (0,850 g, 12,3 mmol) en 5 ml de agua. Después de 45 min de agitación a 0 °C, a la mezcla se le añadió una solución de cloruro de estaño (5,3 g, 27,7 mmol) en 6 ml de HCl concentrado. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de eso, la suspensión se diluyó con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con DCM. La capa acuosa se basificó con una solución 6 M de NaOH hasta pH >10. La suspensión se extrajo dos veces con DCM y 1 vez con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, y se aisló (2-yodo-4-metil-fenil)hidrazina en forma de un sólido de color amarillo (2,1 g rendimiento del 68 %).

Etapa 2: Un matraz de fondo redondo se cargó con una solución de 4,4-dietoxibutan-1-amina (7,2 g, 45 mmol) en agua (80 ml), seguido de la adición secuencial de (4-cloro-2-yodo-fenil)hidrazina (13,0 g, 48,4 mmol) y ácido sulfúrico (2,28 M, 8 ml, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 100 ˚C durante 8 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua. Se aisló 2-(5-cloro-7-yodo-1H-indol-3-il)etanamina (6,0 g, 19 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un material sólido de color pardo.

Etapa 3: Un vial de 40 ml se cargó con ácido 2-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]acético (450 mg, 3,12 mmol), se suspendió en tetrahidrofurano (14 ml) y se añadió trietilamina (1,8 ml, 13 mmol) seguido de HATU (1,6 g, 4,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió 2-(5-cloro-7-yodo-1H-indol-3-il)etanamina (1 g, 3,12 mmol)

en una porción y se dejó continuar la agitación a temperatura ambiente durante 14 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó posteriormente con NaOH (2 M, 50 ml), ácido clorhídrico (ac., 2 M, 50 ml), agua (50 ml), $NaHCO_3$ (ac. saturado, 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto N-[2-(5-cloro-7-yodo-1H-indol-3-il)etil]-2-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]acetamida (1,85 g, 4,14 mmol, rendimiento del 97 %) se aisló en forma de un material sólido de color castaño.

Etapa 4: Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con N-[2-(5-cloro-7-yodo-1H-indol-3-il)etil]-2-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]acetamida (1,9 g, 4,3 mmol), acetonitrilo (10 ml) y cloruro de fosforilo (2,4 ml, 26 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NH_4OH (100 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se absorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 0-20 % de metanol en DCM). El producto 6-cloro-8-yodo-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol (1,74 g, 4,06 mmol, rendimiento del 95 %) se aisló en forma de un material sólido amorfo de color pardo.

Etapa 5: Un vial de 40 ml se cargó con 6-cloro-8-yodo-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol (1,74 g, 4,06 mmol), RuCl[(R,R)-TsDpen](mesitileno) (140 mg, 0,202 mmol), acetonitrilo (14 ml), complejo 5:2 de ácido fórmico y trietilamina (3,4 ml, 8,1 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente mientras se purgaba continuamente con argón. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaOH (1 M, 100 ml). La fase orgánica se secó

sobre Na_2SO_4, se filtró, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se absorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 0-20 % de metanol en DCM). El producto (1S)-6-cloro-8-yodo-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (1,684 g, 3,91 mmol, rendimiento del 96 %) se aisló en forma de un material sólido amorfo de color oscuro.

Etapa 6: Un vial de 20 ml se cargó con (1S)-6-cloro-8-yodo-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (1,1 g, 2,6 mmol), diclorometano (10 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (0,2 ml, 0,9 mmol) y trietilamina (0,6 ml, 4 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Después, los volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se absorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 0-100 % de EtOAc en hexanos). El producto (1S)-6-cloro-8-yodo-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (860 mg, 1,62 mmol, rendimiento del 63 %) se aisló en forma de un material sólido amorfo de color blanquecino.

Etapa 7: Un vial de 40 ml se cargó con (1S)-6-cloro-8-yodo-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 0,546 mmol), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (142 mg, 0,164 mmol) y terc-butóxido de sodio (200 mg, 2,08 mmol). El vial se puso en una atmósfera de nitrógeno y los sólidos se suspendieron en tolueno (4 ml, 38 mmol). Se añadió benzofenona imina (0,20 ml, 1,2 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 100 C durante 14 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se absorbió

sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 0-100 % de EtOAc en hexanos). Se aisló (1S)-8-(benzhidrilideneamino)-6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido amorfo de color blanquecino.

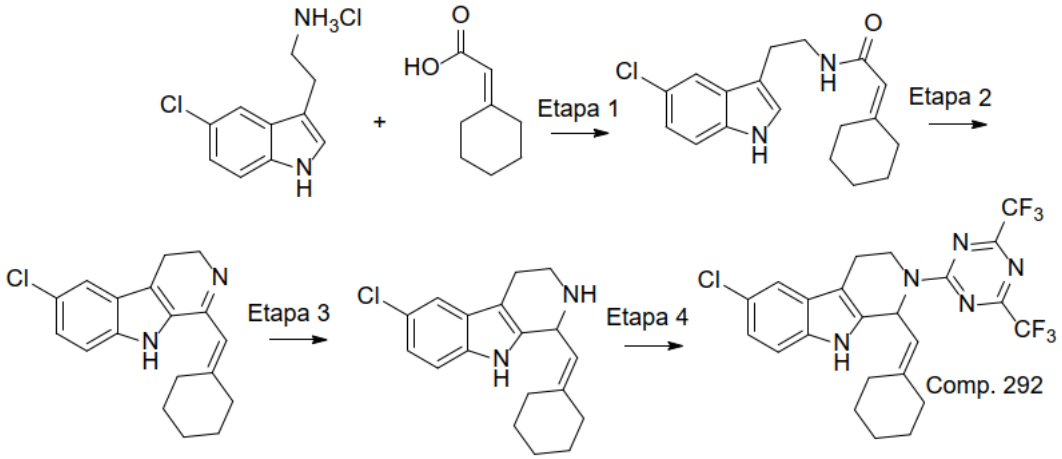
Etapa 8: Un vial de 20 ml se cargó con (1S)-8-(benzhidrilideneamino)-6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,120 mmol) y diclorometano (5 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0,5 ml, 7 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente, después de lo cual los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió y se co-evaporó con acetonitrilo (3 x 10 ml). El producto 1,1-difenil-N-[(1S)-6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-8-il]metanimina se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 9: Un vial que contenía 1,1-difenil-N-[(1S)-6-cloro-1-[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-8-il]metanimina (60 mg, 0,120 mmol) se cargó con N,N-dimetilpiridin-4-amina (46 mg, 0,376 mmol) seguido de una solución de 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (80 mg, 0,239 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida. Después, el residuo oscuro se suspendió en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (0,4 ml). Se añadió acetato de sodio (30 mg, 0,366 mmol) seguido de la adición de hidroxilamina; clorhidrato (87 mg, 1,252 mmol). La mezcla de reacción se sonicó durante 2 minutos hasta que se formó una solución homogénea, que después se dejó en agitación durante 1 h a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en DMSO y se sometió a purificación por HPLC prep. (gradiente del 5-100 % de acetonitrilo en agua). Después de la liofilización, el producto (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-8-amina (9 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 13 %) se aisló en forma de un sólido amorfo de color blanco. MS m/z 533,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,89 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 14,3 Hz, 2H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,01 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,87-2,61 (m, 2H), 2,34 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,89 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,69 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,59 (s a, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,38-1,18 (m, 1H).

Ejemplo 40

Síntesis del Compuesto 292



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo equipado con agitación magnética se cargaron ácido 2-ciclohexilidenoacético (3 g, 21,4 mmol), DMF (24 ml) y DIPEA (11,4 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. En la reacción se cargó clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (5,0 g, 21,7 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 horas

a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un residuo sólido. (5 g, rendimiento del 75 %). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicional.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo equipado con agitación magnética se cargó N-[2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil]-2-ciclohexilideno-acetamida (500 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadieron acetonitrilo (5 ml) y cloruro de fosforilo (0,75 ml 8,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. Después de 4 horas, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al concentrado se le añadió una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un material oleoso de color amarillo (350 mg, rendimiento del 73 %). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicional.

Etapa 3: En un matraz de fondo redondo equipado con agitación magnética se cargó imina 6-cloro-1-(ciclohexilidenometil)-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol (750 mg, 2,5 mmol) en forma de una solución en metanol (30 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió borohidruro sódico (405 mg, 10,7 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, se

determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución al 1 % de ácido acético. La solución se ajustó a pH ~ 9 con NaOH al 10 %. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. (405 mg, rendimiento del 54 %). El concentrado se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis ni purificación adicional.

Etapa 4: A un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se le añadió 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (356 mg, 1,1 mmol) en forma de una solución en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadieron 6-cloro-1-(ciclohexilidenometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (80 mg, 0,3 mmol) y DIPEA (138 mg, 1,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de 17 horas, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El concentrado en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(ciclohexilidenometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (8 mg, 0,01551 mmol, rendimiento del 5,8 %) en forma de un material sólido de color blanco. MS m/z 516,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,94 (dd, J = 13,3, 4,9 Hz, 1H), 3,63 (td, J = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 15,4, 3,5 Hz, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,33 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,95 –1,81 (m, 2H), 1,64 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 14,0 Hz, 3H).

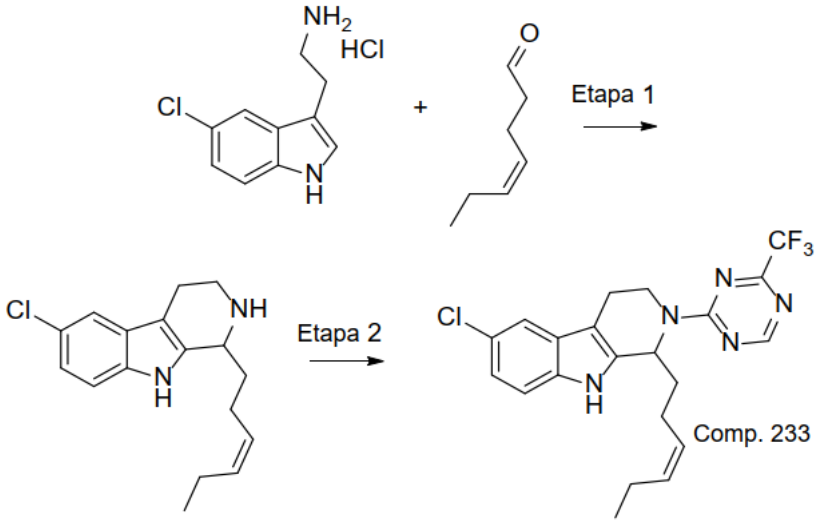
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **40**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
65	MS m/z 506,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (d, J = 21,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 13,6, 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,01 (ddd, J = 13,7, 9,1, 4,1 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 13,3, 4,4 Hz, 1H), 3,94 -3,79 (m, 1H), 3,74 (td, J = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 3,56 (ddt, J = 22,5, 14,7, 8,6 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 15,2, 3,7 Hz, 1H), 2,82 -2,66 (m, 1H), 2,34 -2,07 (m, 3H), 1,76 (dddd, J = 41,6, 20,9, 13,1, 7,2 Hz, 3H).
118	MS m/z 472,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 11,23 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 5,97 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,94 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 2,86 (c, J = 12,4 Hz, 1H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,35-2,16 (m, 4H).
158A y 158B	MS m/z 494,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 13,2, 4,6 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 16,7, 9,9, 4,2 Hz, 2H), 2,92 -2,79 (m, 2H), 1,86 -1,78 (m, 1H), 0,99 (t, J = 6,7 Hz, 6H).

Comp.	Datos
159A y 159B	MS m/z 494,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 12,9, 5,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 12,7, 7,9 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 10,4, 6,4 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 29,9, 7,5 Hz, 2H), 1,83 (dd, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,01 (dd, J = 43,1, 6,6 Hz, 6H).
160	MS m/z 473,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 5,97 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 4,93 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 2,86 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H).

Ejemplo 41

Síntesis del Compuesto 233



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo equipado con agitación magnética se cargaron 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina; clorhidrato (200 mg,

0,9), 1,2-DCE (3 ml), (Z)-hept-4-enal (145 mg, 1,3 mmol) y TFA (0,2 ml, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de 2 horas, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El concentrado se trituró con éter de petróleo/EtOAc 20:1 y se filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar 6-cloro-1-[(Z)-hex-3-enil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol; 2,2,2-trifluoroacetaldehído en forma de un material sólido de color pardo pálido. (300 mg, rendimiento del 90 %). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo equipado con barra de agitación magnética se cargó 6-cloro-1-[(Z)-hex-3-enil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol; 2,2,2-trifluoroacetaldehído (150 mg, 0,4 mmol), 1-butanol (3 ml), 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (142 mg, 0,8) y DIPEA (0,3 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 120 ° C y se dejó en agitación durante 16 horas. Después de 16 horas, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua DI, NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 6-cloro-1-[(3Z)-hex-3-en-1-il]-2-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color amarillo pálido. (87 mg, rendimiento del 52 %) MS m/z 435,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,052-7,048 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,41-5,29 (m, 2H),

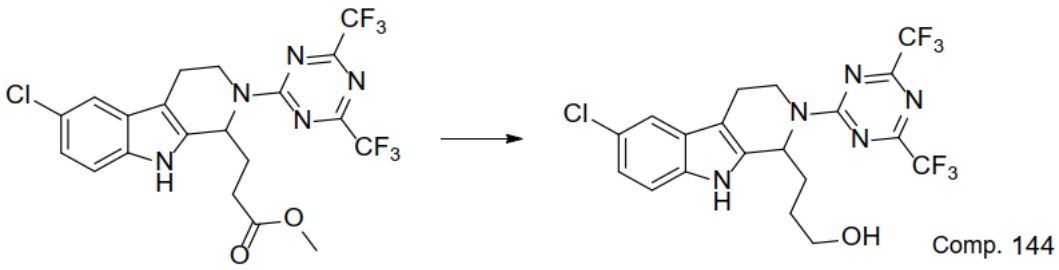
4,96 (s, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,19-1,98 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **41**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
129	MS m/z 467,7 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,94-5,83 (m, 2H), 5,03 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 13 Hz, 4,4 Hz, 2H), 3,62 -3,55 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 15,6 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 4H).
132	MS m/z 503,7 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,95-5,94 (m, 1H), 5,45-5,30 (m, 2H), 4,95 (dd, J = 5,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,62 -3,55 (m, 1H), 2,90 -2,85 (m, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 4H), 1,98-1,91 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
232	MS m/z 407,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 5,94-5,84 (m, 2H), 5,04-4,94 (m, 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,23-1,99 (m, 4H).

Ejemplo 42

Síntesis del Compuesto 144



Comp. 144

En un matraz de fondo redondo equipado con barra de agitación magnética se cargaron 3-[2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]propanoato (100 mg, 0,2 mmol) y DCM (10 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió DIBAL-H en hexanos (2 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó en agitación a ta durante 4 horas. Después de 4 horas, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El concentrado se purificó por HPLC prep. para dar 3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}propan-1-ol en forma de un material sólido de color blanco. (18 mg, 0,04 mmol, rendimiento del 19,0 %) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z 505,9 $[M+H]^+$; (DMSO-d_6, 400 MHz)11,26 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 13,6, 4,8 Hz, 1H), 3,55-3,43 (m, 5H), 2,78-2,61 (m, 3H), 2,48-2,19 (m, 2H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **42**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados

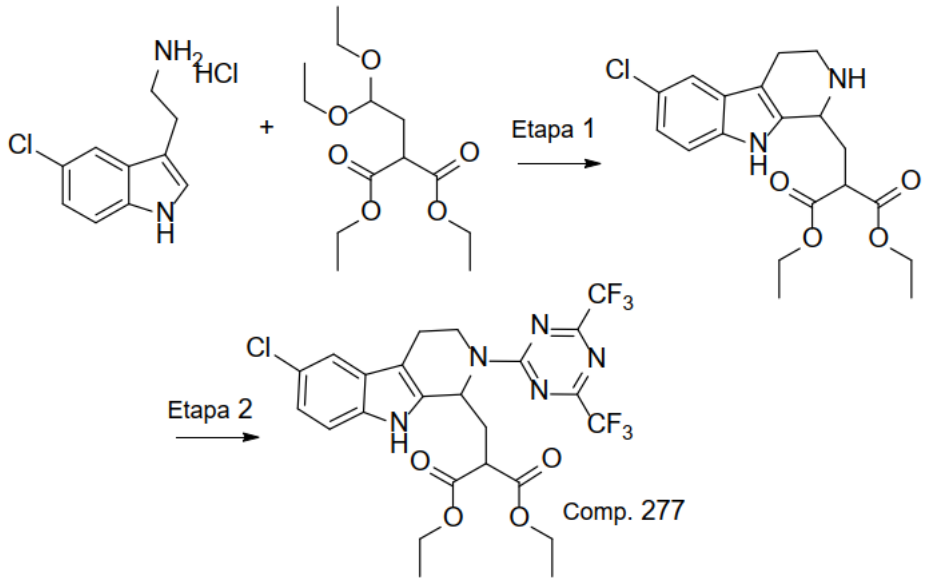
entre:

Comp.	Datos
86A y 86B	MS m/z 478,1 $[M-H]^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J* = 10,0, 4,3 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 13,4, 5,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,57 (dd, *J* = 12,4, 4,3 Hz, 1H), 2,82 (ddd, *J* = 32,7, 13,6, 4,7 Hz, 2H), 2,15-1,84 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).
87A y 87B	MS m/z 478,1 $[M-H]^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 13,5, 5,2 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,58 (dd, *J* = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 3,07-2,69 (m, 2H), 2,15-1,84 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).
96	MS m/z 520,2 $[M-H]^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 5,98 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,78-3,51 (m, 1H), 32,44-3,33 (m, 2H), 3,02-2,68 (m, 2H), 1,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,79-1,39 (m, 3H), 1,40-1,09 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).
97	MS m/z 520,2 $[M-H]^-$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,01 (dd, *J* = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,78-3,52 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,12-2,72 (m, 2H), 2,08 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,90-1,64 (m, 1H), 1,42 (tc, *J* = 9,7, 6,2 Hz, 3H), 1,36-1,12 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Comp.	Datos
99	MS m/z 508,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J* = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 12,7, 4,6 Hz, 1H), 3,43 (dc, *J* = 11,7, 5,5 Hz, 2H), 2,83 (dtd, *J* = 21,9, 15,6, 7,3 Hz, 2H), 1,92 (ddd, *J* = 22,2, 11,0, 7,2 Hz, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,29 (td, *J* = 14,1; 7,0 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).
152A y 152B	MS m/z 442,1 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,78 (td, *J* = 53,5, 13,2 Hz, 2H), 6,02 (dd, *J* = 10,1, 4,3 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,73 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,53 (td, *J* = 12,7; 4,4 Hz, 1H), 2,95-2,61 (m, 2H), 2,22-1,88 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).
153A y 153B	MS m/z 442,2 $[M-H]^-$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 53,5, 15,6 Hz, 2H), 5,99 (dd, *J* = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,67 (dt, *J* = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 3,45 (td, *J* = 12,6; 4,4 Hz, 1H), 2,98-2,57 (m, 2H), 1,97 (pt, *J* = 8,3, 4,0 Hz, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).
288	MS m/z 490,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 11,10 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,69 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 4,98 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,85 (t, J = 14,8 Hz, 2H), 3,64-3,56 (m, 1H), 2,94 (c, J = 12,4 Hz, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 1,96 (s, 3H).

Ejemplo 43

Síntesis del Compuesto 277



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo se cargaron 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etanamina; clorhidrato (506 mg, 2,1893 mmol, 1,1 equiv.), 2-(2,2-dietoxietil)propanodioato de dietilo (550 mg, 1,991 mmol, 1,0 equiv.), 1,2-DCE (8 ml) y TFA (0,3 ml, 4 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se analizó por LCMS y todo el material de partida se consumió. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua DI, se extrajo con DCM (2 x), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-[(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil]propanodioato de dietilo. (480 mg, rendimiento del 64 %). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicional.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo equipado con agitación magnética se cargaron 2-[(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil]propanodioato de dietilo (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.), 2-(triclorometil)-

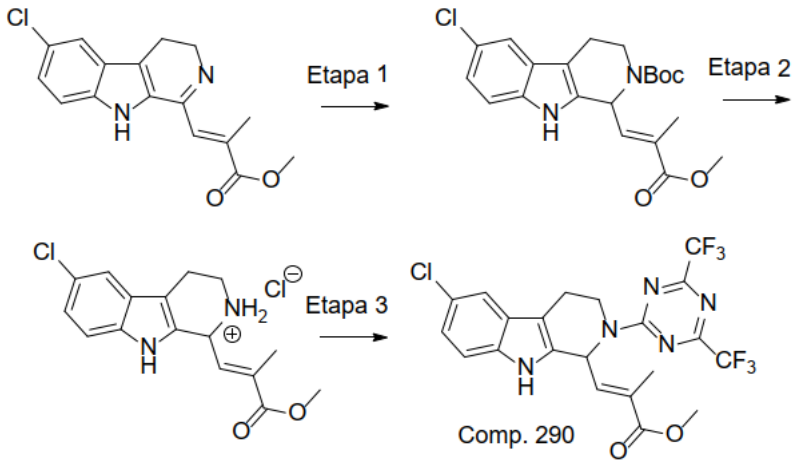
4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (106 mg, 0,32 mmol, 1,2 equiv.), DMF (5 ml), DIPEA (0,2 ml, 1 mmol, 4,0 equiv.) y 4-DMAP (1 mg, 0,01 mmol, 0,03 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se analizó por LCMS, que indicó que todo el material de partida se había consumido. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua DI, se extrajo con EtOAc (2 x), se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar ({2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)propanodioato de dietilo en forma de un sólido de color amarillo. (8 mg, rendimiento del 5,1 %) MS m/z 594,0 $[M+H]^+$; (CDCl3, 400 MHz), d: 8,93 (s, 1 H), 7,44-7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,29-7,28 (m, 2 H), 7,16-7,14 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1 H), 5,96-5,93 (dd, J = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,37-4,17 (m, 4 H), 3,73-3,69 (dd, J = 6,4 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 3,54-3,46 (m, 1 H), 2,92-2,88 (m, 1 H), 2,69-2,62 (m, 1 H), 2,44-2,36 (m, 1 H), 1,32 –1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,27–1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **43**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
85	MS m/z 508,0 $[M+H]^+$; (DMSO-*d*, 400 MHz) 11,19 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (c, J = 12,4 Hz, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,05 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 44

Síntesis del Compuesto 290



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo equipado con barra de agitación magnética se cargaron (E)-3-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metil-prop-2-enoato de metilo (3,0 g, 10,0 mmol), metanol (30 ml) y Boc_2O (3,00 g, 13,3 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió borohidruro sódico (1,00 g, 26,4 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora. Después de 1 hora a 0 °C, se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua DI y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 6-cloro-1-[(E)-3-metoxi-2-metil-3-oxo-prop-1-enil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilatos de terc-butilo en forma de un sólido. (2,00 g, rendimiento del 50 %). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicional.

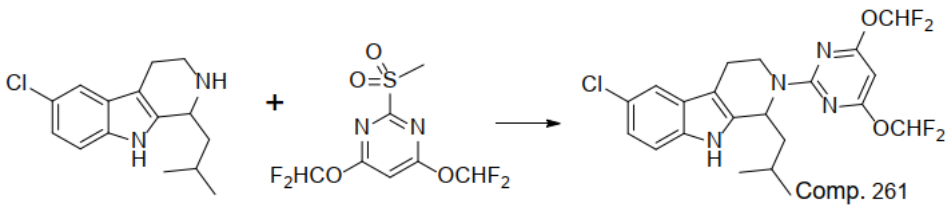
Etapa 2: En un matraz de fondo redondo equipado con barra de agitación magnética se cargaron 4-[[6-[(3-cloro-4-piridil)amino]piridin-3-carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 4,9 mmol), ácido clorhídrico en dioxano (10 ml, 40 mmol) y DCM (10 ml). La reacción se dejó en

agitación durante 1 hora. La reacción precipitó y, después de 1 hora, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se filtró y se secó al vacío para proporcionar cloruro de (E)-6-cloro-1-(3-metoxi-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2-io en forma de un sólido. (1,40 g, rendimiento del 93 %). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicional.

Etapa 3: En un matraz de fondo redondo equipado con agitación magnética se cargaron cloruro de (E)-6-cloro-1-(3-metoxi-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2-io (1,5 g, 2,9 mmol), 4-DMAP (0,58 g, 4,7 mmol) y acetonitrilo (10 ml). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y continuó en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a 0 °C. En la reacción se cargó 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (1,60 g, 4,8 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Después de 2 horas, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar (2E)-3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilprop-2-enoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. (1,50 g, rendimiento del 63 %). MS m/z 518,0 $[M-H]^-$; (DMSO-*d*, 400 MHz) 11,15 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 6,73 (c, J = 9,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,01 (c, J = 9,2 Hz, 1H), 3,70 (c, J = 9,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,98 (c, J = 12,4 Hz, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,24 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

Ejemplo 45

Síntesis del Compuesto 261



Una mezcla de 6-cloro-1-isobutil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (0,5576 g, 2,12 mmol), 4,6-bis(difluorometoxi)-2-(metilsulfonil)pirimidina (0,4607 g, 1,59 mmol) y K_2CO_3 (0,7010 g, 5,02 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 70 °C en atmósfera de argón durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua y salmuera, se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g) eluyendo con acetato de etilo del 0 al 40 %/hexano durante 20 min y después por HPLC de fase inversa (prep. 30 x 150 mm) eluyendo con ACN del 15 al 90 %/H_2O durante 20 min para proporcionar 0,1277 g (17 %) de 2-[4,6-bis(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol. ESI-MS m/z 473,3 $[M+H]^+$, 471,3 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,01-7,46 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d a, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,79 (d a, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,76 (d a, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,37-3,19 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,00 (d a, *J* = 5,4 Hz, 3H), 0,87 (d a, *J* = 5,5 Hz, 3H).

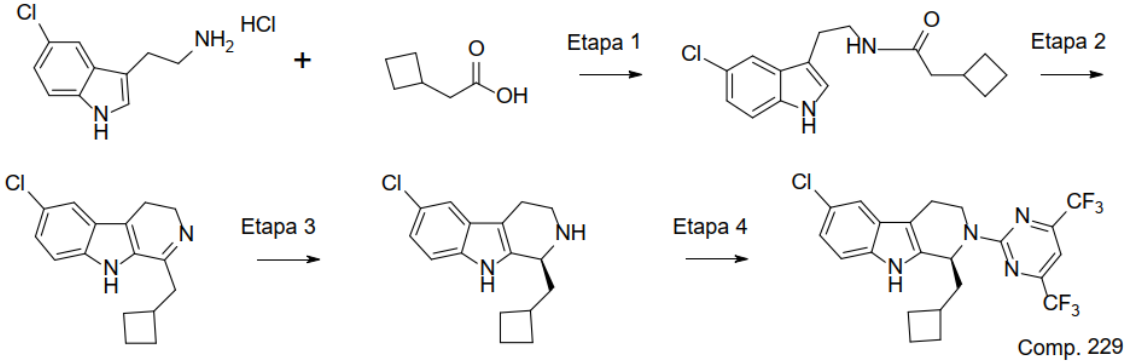
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **45**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
259	ESI-MS m/z 443,3 $[M+H]^+$, 441,4 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (d a, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,90 (d a, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,79 (dd a, *J* = 4,5, 13,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (d a, *J* = 10,3 Hz, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,97 (t a, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,16 (d a, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,74-1,52 (m, 4H), 1,41-1,22 (m, 2H)
260	ESI-MS m/z 515,2 $[M+H]^+$, 513,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,09-7,55 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d a, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,97-5,79 (m, 1H), 4,83 (d a, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,76-3,63 (m, 2H), 3,04 (t a, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,72 (s a, 2H), 2,15 (d a, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,47-1,21 (m, 4H).
274	ESI-MS m/z 402,3 $[M+H]^+$, 400,3 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ 7,89 (s a, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (d a, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d a, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (d a, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,01-4,89 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (t a, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,90-2,73 (m, 1H), 2,64 (d a, *J* = 15,3 Hz, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,03 (d a, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0,92 (d a, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Comp.	Datos
275	ESI-MS m/z 444,3 $[M+H]^+$, 442,3 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d a, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,88 (d a, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,82 (d a, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (t a, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,31-3,18 (m, 2H), 2,96 (t a, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,74-2,54 (m, 2H), 2,14 (d a, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,54 (s a, 2H), 1,40-1,21 (m, 2H).

Ejemplo 46

Síntesis del Compuesto 229



Etapa 1: Una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etan-1-amina (500 mg, 2,16 mmol), ácido 2-ciclobutilacético (360 mg, 3,15 mmol), HATU (1,5 g, 3,9 mmol) y DIPEA (2,2 ml, 13 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 450 mg (71,5 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-ciclobutilacetamida en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 290,0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una solución de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-ciclobutilacetamida (400 mg, 1,37 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió cloruro de fosforilo (0,6 ml, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h y después se ajustó a pH 8 con una solución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el producto en bruto (300 mg, 80 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z 273,1 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol (100 mg, 0,37 mmol), complejo 5:2 de ácido fórmico-trietilamina (0,3 ml, 0,7 mmol) y RuCl[(*R*,*R*)-TsDPEN](mesitileno) (3 mg, 0,0043 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de Na_2CO_3 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 %/DCM para proporcionar 80 mg (79 %) de (S)-6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color pardo. ESI-MS m/z 275,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de (S)-6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (80 mg, 0,29 mmol) y 2-cloro-4,6-bis(trifluorometil)pirimidina (90 mg, 0,36 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el

residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 80 mg (56 %) de (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)pirimidin-2-il]-6-cloro-1-(ciclobutilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 486,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,82 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,88 (c, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,33-2,37 (m, 1H), 2,06-2,09 (m, 3H), 1,77-1,90 (m, 4H), 1,55-1,65 (m, 1H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **46**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

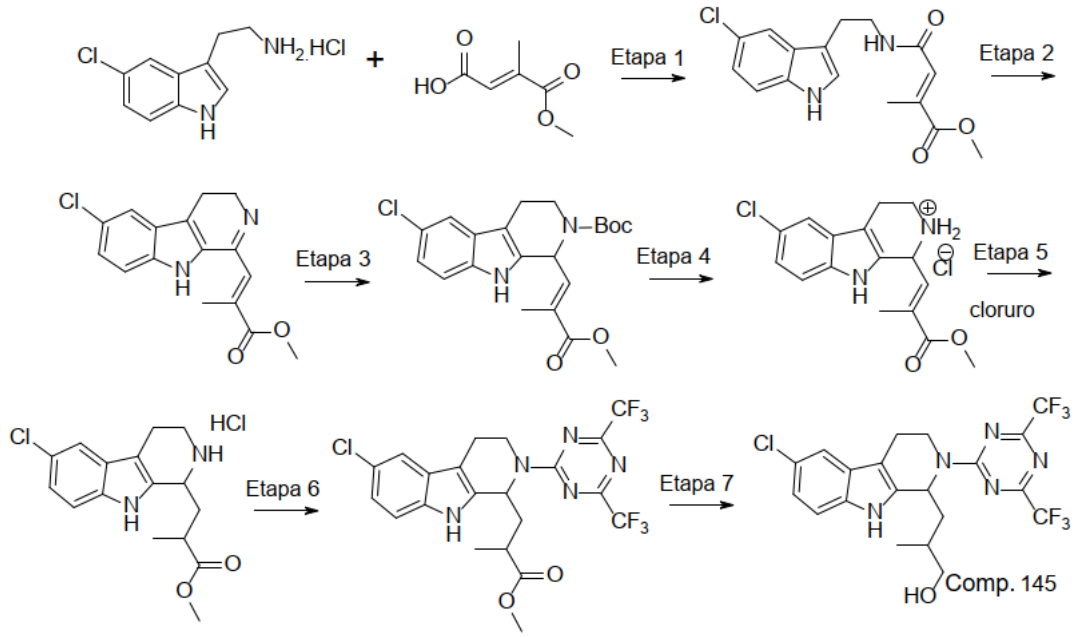
Comp.	**Datos**
57	ESI-MS m/z 450 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,05-5,92 (m, 1H), 5,00-4,85 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,30-3,13 (m, 2H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,19-2,0 (m, 1H), 2,08-1,77 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,35-1,17 (m, 2H)
71	ESI-MS m/z 536,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 6,2, 4,8 Hz, 1H), 3,58-3,52 (m, 4H), 2,86 (dd, *J* = 15,4, 4,4 Hz, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 2H)

Comp.	Datos
72	ESI-MS m/z 550,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (c, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,86-5,90 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 4H), 2,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,71-2,75 (m, 1H), 2,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,31-1,40 (m, 4H)
120	ESI-MS m/z 492,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 5,99 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 20,5, 8,4 Hz, 1H), 2,89–2,73 (m, 2H), 1,84 (ddd, *J* = 55,4, 25,8, 7,5 Hz, 2H), 1,43 (s, 1H), 1,33–1,14 (m, 2H), 1,00 (dd, *J* = 79,0, 6,5 Hz, 3H), 0,84 (dd, *J* = 16,2, 7,4 Hz, 3H).
121	ESI-MS m/z 489,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 11,25 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 3H), 1,48-1,42 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
166	ESI-MS m/z 472,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,94 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,91 (c, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Comp.	Datos
172	ESI-MS m/z 530,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,3 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1 H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,02-5,99 (m, 1 H), 4,95-4,91 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 3H), 2,41-2,22 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,37-1,35 (m, 1,5H), 1,15-1,13 (m, 1,5H). (1:1) mezcla de dos isómeros.
184	ESI-MS m/z 408,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,96-6,05 (m, 1H), 4,95-5,09 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 2,67-2,85 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 0,68-0,74 (m, 1H), 0,29-0,42 (m, 2H), 0,03-0,16 (m, 2H).
227	ESI-MS m/z 477,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 2,6 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,86-5,89 (m, 1H), 4,90 (c, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 2,67-2,81 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 4H), 0,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H)
293	ESI-MS m/z 514 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,01 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,93 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,87 (t, *J* = 16,4 Hz, 2H), 1,65-1,49 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 3H)

Ejemplo 47

Síntesis del Compuesto 145



Etapa 1: Una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etan-1-amina (4,65 g, 20,1 mmol), ácido (E)-4-metoxi-3-metil-4-oxobut-2-enoico (2,90 g, 20,1 mmol), HATU (9,37 g, 24,1 mmol) y DIPEA (7 ml, 40 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 80 %/hexano para proporcionar 5,5 g (85 %) de (E)-4-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-metil-4-oxobut-2-enoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z 321,2 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una solución de (E)-4-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-metil-4-oxobut-2-enoato de metilo (4,00 g, 12,5 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió cloruro de fosforilo (3,5 ml, 38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 0,5 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el producto en bruto (3,50 g, 92,7 %) se usó directamente en la siguiente etapa sin

purificación adicional. ESI-MS m/z 303,2 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una solución de (E)-3-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilacrilato de metilo (3,00 g, 9,91 mmol) y carbonato de di-*terc*-butilo (3,00 g, 13,3 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió en porciones $NaBH_4$ (1,00 g, 26,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se inactivó con agua y salmuera, se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 100 %/hexano para proporcionar 2,00 g (49,9 %) de (E)-6-cloro-1-(3-metoxi-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo. ESI-MS m/z 405,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de (E)-6-cloro-1-(3-metoxi-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 4,94 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 10 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido (1,40 g, 93 %) de la sal HCl de (E)-3-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilacrilato de metilo se recogió por filtración. ESI-MS m/z 305,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Una mezcla de cloruro de (E)-6-cloro-1-(3-metoxi-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2-io (300 mg, 0,98 mmol) y catalizador de Pd Lindlar (al 5 % en peso, 240 mg, 0,11 mmol) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se filtró. Después de evaporar el filtrado a presión reducida, se obtuvo el producto en bruto sal HCl de 3-(6-cloro-2,3,4,9-

tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (300 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z 307 $[M+H]^+$.

Etapa 6: A una mezcla de sal HCl de 3-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (0,30 g, 0,93 mmol) y DMAP (2 equivalentes) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió gota a gota 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (0,34 g, 1,0 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 20 %/hexanos para proporcionar 0,30 g (62 %) de 3-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 520 $[M-H]^-$.

Etapa 7: A una solución de 3-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (100 mg, 0,19 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota DIBAL-H (1,0 M en hexanos, 0,25 ml, 0,25 mmol) a -78 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Después del tratamiento, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 492 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,01 (c, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,91 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,86 (c, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,19 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,07 (d, *J* =

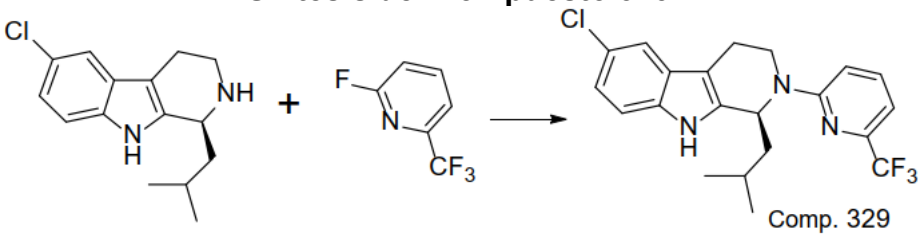
6,4 Hz, 3H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **47**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
74	MS m/z 520,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 11,31 (d, J = 29,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (c, J = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,88 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 3,58-3,45 (m, 4H), 2,86 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,61 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,29-1,17 (m, 3H).

Ejemplo 48

Síntesis del Compuesto 329



Comp. 329

Una mezcla de (S)-6-cloro-1-isobutil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (200 mg, 0,76 mmol), 2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina (188 mg, 1,14 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2 mmol) en NMP (2 ml) se calentó a 160 °C durante 4 h en el microondas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo

se purificó por HPLC prep. para proporcionar 95 mg (30,6 %) del (1S)-6-cloro-1-(2-metilpropil)-2-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol parcialmente epimerizado en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 408,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,74 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 14,2, 4,0 Hz, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,65 (dd, *J* = 15,6, 3,2 Hz, 1H), 1,92 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,09 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **48**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

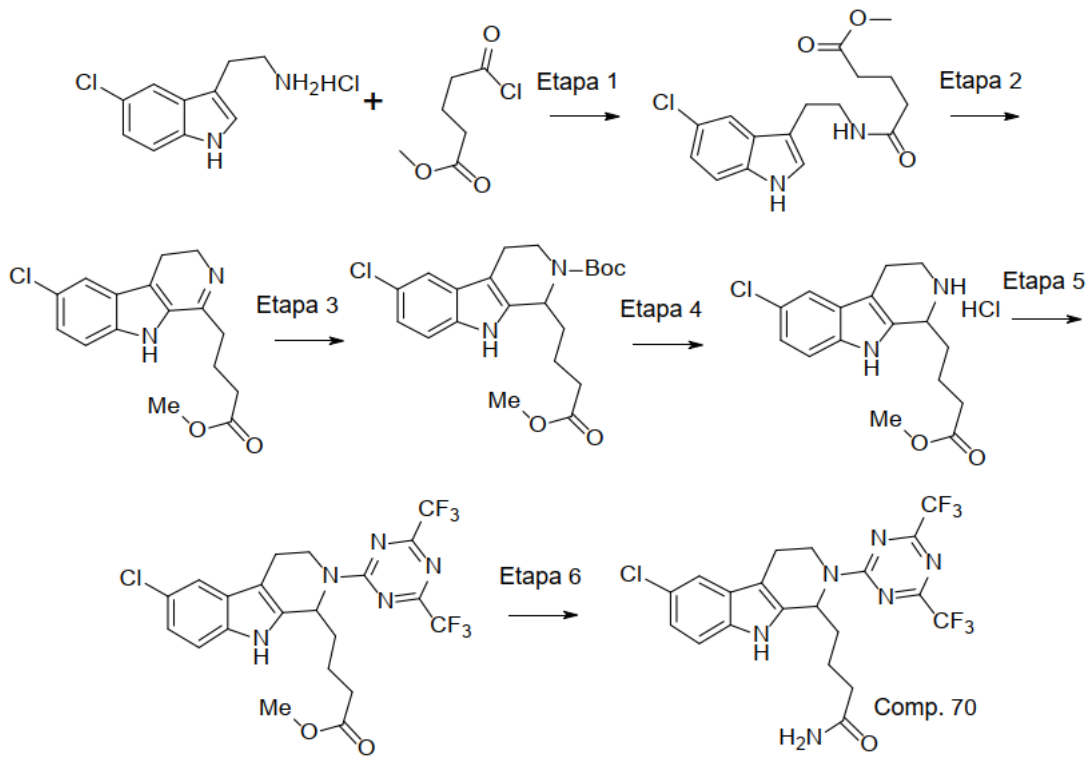
Comp.	**Datos**
325	ESI-MS m/z 447,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,30-3,11 (m, 2H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,36-1,19 (m, 2H).

Comp.	Datos
326	ESI-MS m/z 448 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (c, *J* = 10 Hz, 1H), 3,72-2,67 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,28-3,25 (m, 1H), 3,03 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,12-2,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,82-1,59 (m, 3 H), 1,37-1,23 (m, 3H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular
327	ESI-MS m/z 448 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,05-6,02 (m, 1H), 4,42 (c, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,07 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,16 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 3H), 1,66 (s, 1H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,25-118 (m, 1H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular

Comp.	Datos
328	ESI-MS m/z 448,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,7, 6,1 Hz, 2H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,06 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 14,2, 4,2 Hz, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,27-3,09 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,66 (dd, *J* = 15,4, 3,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,37-1,17 (m, 2H)
330	ESI-MS m/z 408,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 14,6, 3,6 Hz, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)

Ejemplo 49

Síntesis del Compuesto 70



Etapa 1: A una solución de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etan-1-amina (1,2 g, 5,2 mmol) y TEA (2,2 ml, 16 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió 5-cloro-5-oxopentanoato de metilo (1,0 g, 6,07 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente durante una noche. Después del tratamiento, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 900 mg (54 %) de 5-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-5-oxopentanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 323,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de 5-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-5-oxopentanoato de metilo (1,8 g, 5,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió cloruro de fosforilo (2,6 ml, 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el producto en bruto (1,4 g, 82 %) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación

adicional. ESI-MS m/z 305,1 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una solución de 4-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)butanoato de metilo (200 mg, 0,656 mmol) y decarbonato de di-*terc*-butilo (220 mg, 0,978 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió $NaBH_4$ (40 mg, 1,06 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 25 %/hexano para proporcionar 180 mg (67,4 %) de 6-cloro-1-(4-metoxi-4-oxobutil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 407,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de 6-cloro-1-(4-metoxi-4-oxobutil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,44 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 1 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtuvo 130 mg (85,6 %) de clorhidrato de 4-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)butanoato de metilo se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z 307,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: A una mezcla de clorhidrato de 4-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)butanoato de metilo (130 mg, 0,38 mmol) y DMAP (100 mg, 0,81 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió gota a gota 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (130 mg, 0,39 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y después por HPLC prep. para

proporcionar 130 mg (65,7 %) de 4-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)butanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 522,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 4,94 (dd, *J* = 13,4, 4,4 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H).

Etapa 6: Una mezcla de 4-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)butanoato de metilo (150 mg, 0,287 mmol) y solución de amoniaco (2,0 M en metanol, 3 ml, 6 mmol) se agitó a 75 °C durante 48 h en un tubo cerrado herméticamente. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 90 mg (61,7 %) de 4-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}butanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 508,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 4,95 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H).

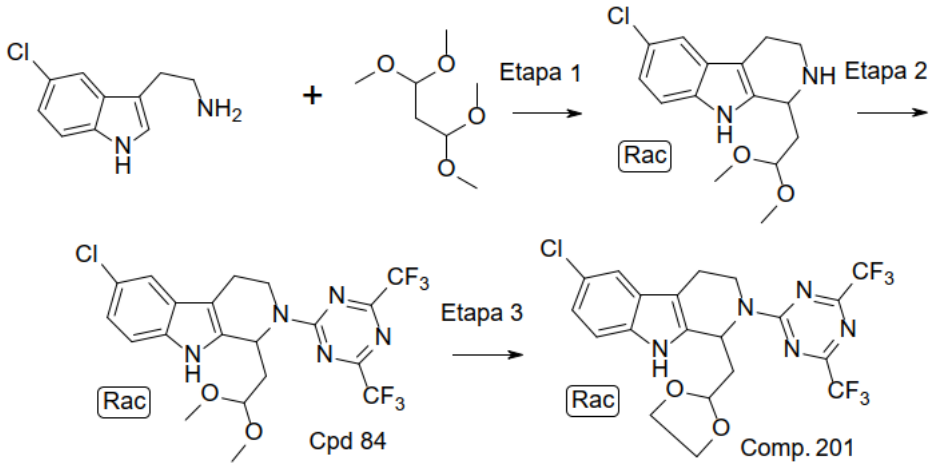
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **49**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**

94	ESI-MS m/z 494,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 4,95 (dd, *J* = 13,4, 4,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,48-1,39 (m, 3H), 0,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H)
95	ESI-MS m/z 508,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,88 (dd, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 4,94 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,35 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 6H)
103	ESI-MS m/z 535,9 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (c, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,93 (c, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 2,84-2,88 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,24-1,29 (m, 6H)
104	ESI-MS m/z 519,9 $[M-H]^-$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,87-5,90 (m, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,36-3,37 (m, 2H), 2,84-2,88 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 2H), 1,22-1,42 (m, 8H)
126	ESI-MS m/z 518,9 $[M-H]^-$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 11,33 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,17 (m, 2H), 7,12-6,95 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,00-4,68 (m, 1H), 3,85-3,45 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 20,7 Hz, 2H), 2,18-1,64 (m, 5H), 1,38-0,98 (m, 4H)

Ejemplo 50

Síntesis del Compuesto 201



Etapa 1: A una solución de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etan-1-amina (1,0 g, 5,1 mmol) en MeOH (5 ml) y $CHCl_3$ (5 ml) se le añadió 40 mg de ácido clorhídrico para ajustar el pH a 2. Después, se añadió 1,1,3,3-tetrametoxipropano (1,80 g, 11,0 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 h. Después de evaporar disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 %/DCM para proporcionar una mezcla racémica (0,70 g, 46 %) de 6-cloro-1-(2,2-dimetoxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z 295 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una mezcla de 6-cloro-1-(2,2-dimetoxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (0,50 g, 1,7 mmol) y DMAP (0,24 g, 1,9 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió gota a gota 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (0,60 g, 1,8 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel

de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 20 %/hexano para proporcionar una mezcla racémica (0,30 g, 35 %) del Compuesto 84 2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-1-(2,2-dimetoxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol. ESI-MS m/z 508,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 9,7, 3,7 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,63 (dt, *J* = 12,7, 7,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,95-2,72 (m, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 19,8, 12,9, 7,4 Hz, 2H)

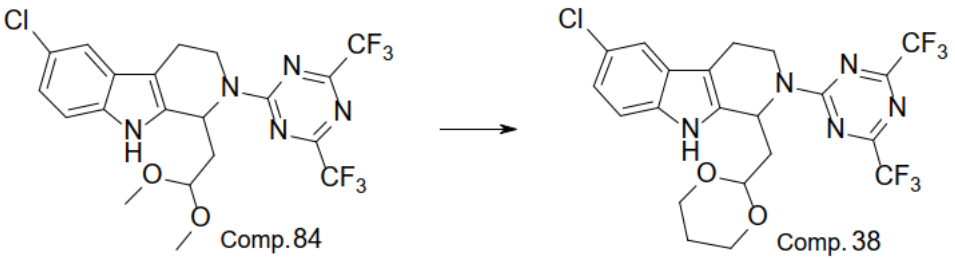
Etapa 3: Una mezcla de 2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-1-(2,2-dimetoxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (100 mg, 0,196 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg, 0,057 mmol), ortoformiato de trimetilo (10 mg, 0,094 mmol) y etilenglicol (40 mg, 0,64 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar una mezcla racémica (70 mg, 70 %) de 2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxolan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 506 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,11 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,98-4,93 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 3H), 2,87 (c, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **50**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
202	ESI-MS m/z 439,2 [M+H]+, 437,4 [M-H]$^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,16 (s a, 1H), 8,72 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 6,11 (s a, 1H), 4,81-5,09 (m, 2H), 3,86 (s a, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,37-3,52 (m, 1H), 2,65-2,79 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 2H)
203	ESI-MS m/z 439,4 [M-H]$^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,18 (s, 1H), 8,74 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,07 (s a, 1H), 4,83-5,04 (m, 1H), 4,48 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 3,26-3,29 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,23 (t a, J = 6,0 Hz, 2H)
204	ESI-MS m/z 425,2 [M+H]+, 423,4 [M-H]$^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) Mezcla compleja de diastereómeros. Se proporcionan señales características, δ: 11,03-11,31 (m, 1H), 8,73 (s a, 1H), 7,43 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,25-7,37 (m, 1H), 6,95-7,14 (m, 2H), 5,88-6,31 (m, 1H), 4,77-5,03 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 2H), 3,09 (s a, 2H), 2,65-2,79 (m, 2H), 2,18-2,36 (m, 1H), 2,03 (d a, J = 5,2 Hz, 1H), 1,93 (s a, 1H), 1,29 (s a, 2H), 1,10 (d a, J = 5,8 Hz, 2H)
236	ESI-MS m/z 464,2 [M+H]+; ^{1}H RMN (DMSO-d_6). Mezcla compleja de diastereómeros. Solo se proporcionan señales características, δ: 11,19 (s a), 8,74 (s a), 7,44 (s a), 7,34 (t a, J = 7,9 Hz), 7,04 (d a, J = 7,0 Hz), 6,06 (s a), 5,94 (d a, J = 10,1 Hz), 4,97 (s a), 4,87 (s a).

Ejemplo 51

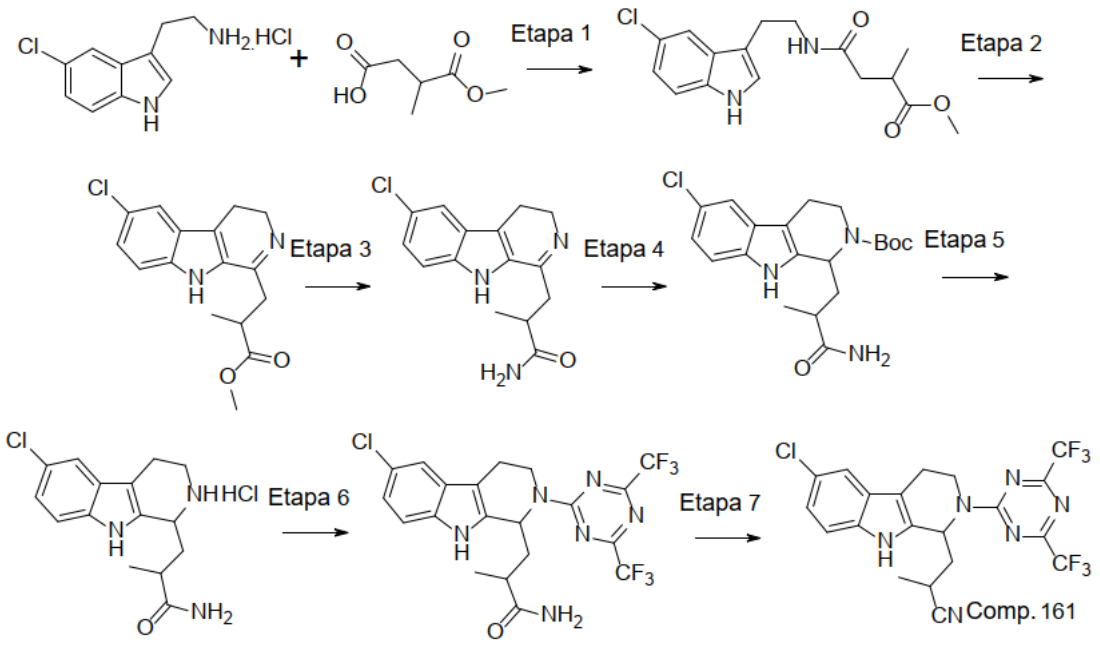
Síntesis del Compuesto 38



Una mezcla del Compuesto 84 2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-1-(2,2-dimetoxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (120 mg, 0,235 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg, 0,057 mmol), ortoformiato de trimetilo (12 mg, 0,113 mmol) y propano-1,3-diol (55 mg, 0,72 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 90 mg (73 %) del Compuesto 38, 2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-2-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 520 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,11 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,65 (c, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,84 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 2,85 (c, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,31-2,17 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H).

Ejemplo 52

Síntesis del Compuesto 161



Etapa 1: Una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etan-1-amina (1,5 g, 6,5 mmol), ácido 4-metoxi-3-metil-4-oxobutanoico (1,1 g, 7,5 mmol), HATU (3,8 g, 9,8 mmol) y DIPEA (3,4 ml, 19 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1,4 g (67 %) de 4-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo en forma de un material oleoso de color pardo. ESI-MS m/z 323,1 $(M+H)^+$.

Etapa 2: A una solución de 4-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo (1,3 g, 4,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió cloruro de fosforilo (2,0 ml, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el producto en bruto (0,9 g, 70 %) se usó directamente en la siguiente

etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z 305,1 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 3-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (0,9 g, 3 mmol) y solución de amoniaco (2,0 M en metanol, 10 ml, 20 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 0,7 g (80 %) de 3-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanamida en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z 290,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: A una solución de 3-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanamida (80 mg, 0,276 mmol) y di-*terc*-butil decarbonato (0,1 ml, 0,5 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió $NaBH_4$ (50 mg, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h y después se inactivó con agua y salmuera, se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 100 %/hexano para proporcionar 65 mg (60 %) de 1-(3-amino-2-metil-3-oxopropil)-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo. ESI-MS m/z 292,2 $[M-100+H]^+$.

Etapa 5: A una solución de 1-(3-amino-2-metil-3-oxopropil)-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,166 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 0,5 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, El producto en bruto (50 mg, 92 %) se obtuvo en forma de un sólido de color

amarillo. ESI-MS m/z 292,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: A una mezcla de clorhidrato de 3-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanamida (50 mg, 0,152 mmol) y DMAP (40 mg, 0,324 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió gota a gota 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (50 mg, 0,15 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 50 mg (64,7 %) de 3-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanamida en forma de un sólido de color pardo. ESI-MS m/z 507 $[M+H]^+$.

Etapa 7: A una solución de 3-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropanamida (50 mg, 0,098 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,2 mmol) en THF (2 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,02 ml, 0,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 3-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropanonitrilo. ESI-MS m/z 486,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,47 (s, 0,7 H), 11,25 (s, 0,3 H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,3H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,7H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,11-6,08 (m, 0,7H), 5,99-5,95 (m, 0,3 H), 4,95-4,91 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,67-2,66 (m, 0,3H), 2,33-2,28 (m, 1,7 H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **52**, anteriormente,

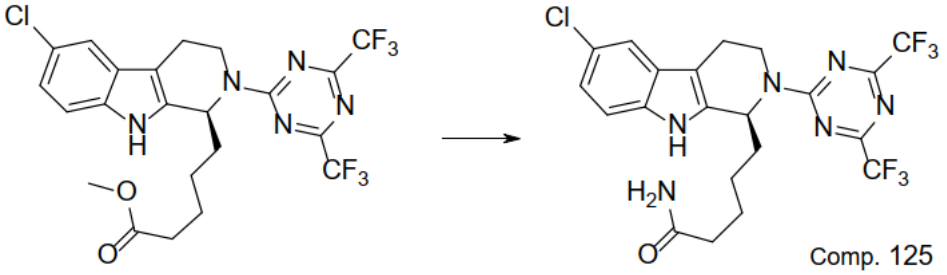
pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
138A o 138B	ESI-MS m/z 507,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 4,87 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular
162A o 162B	ESI-MS m/z 486,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J* = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular

Comp.	Datos
163A o 163B	ESI-MS m/z 486,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,11-6,08 (m, 1H), 4,93 (dd, *J* = 13,4, 4,8 Hz, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular

Ejemplo 53

Síntesis del Compuesto 125



Una mezcla de (S)-5-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)pentanoato de metilo (200 mg, 0,373 mmol) y solución de amoniaco (2,0 M en metanol, 5 ml, 10 mmol) se agitó a 75 °C durante 5 días en un tubo cerrado herméticamente. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 94 mg (48,3 %) de 5-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}pentanamida en forma de un material sólido de color blanco. ESI-MS m/z 521,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,89 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H),

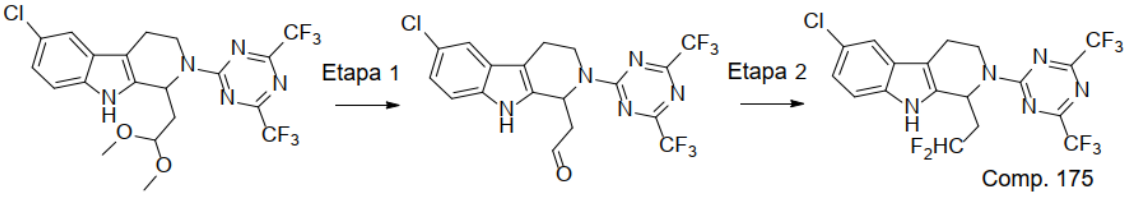
4,94 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 2,87 (dd, *J* = 15,0, 3,2 Hz, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 4H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 2H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **53**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
124	ESI-MS m/z 507,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 4,95 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2H)
127	ESI-MS m/z 535,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (c, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,86-5,89 (m, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 2,84-2,88 (m, 1H), 2,75-2,79 (m, 1H), 2,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 1,22-1,47 (m, 6H).

Ejemplo 54

Síntesis del Compuesto 175



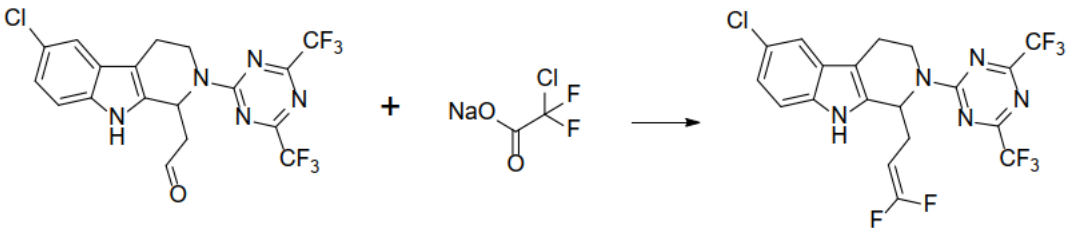
Etapa 1: Una mezcla del Compuesto 84 2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-

triazin-2-il)-6-cloro-1-(2,2-dimetoxietil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (0,40 g, 0,78 mmol) y TFA (0,11 ml, 1,5 mmol) en DCM (2 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió $NaHCO_3$ a la mezcla para ajustar el pH a 7. Después de tratamiento acuoso, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 20 %/hexanos para proporcionar 0,30 g (82 %) de 2-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)acetaldehído. ESI-MS m/z 462 $[M-H]^-$.

Etapa 2: A una solución de 2-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)acetaldehído (100 mg, 0,216 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (al 50 % en peso en THF, 150 mg, 0,339 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 68 mg (64,9 %) de 2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z 483,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,33 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,35-6,07 (m, 2H), 4,95 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 2,88 (c, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,81-2,66 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H).

Ejemplo 55

Síntesis del Compuesto 137

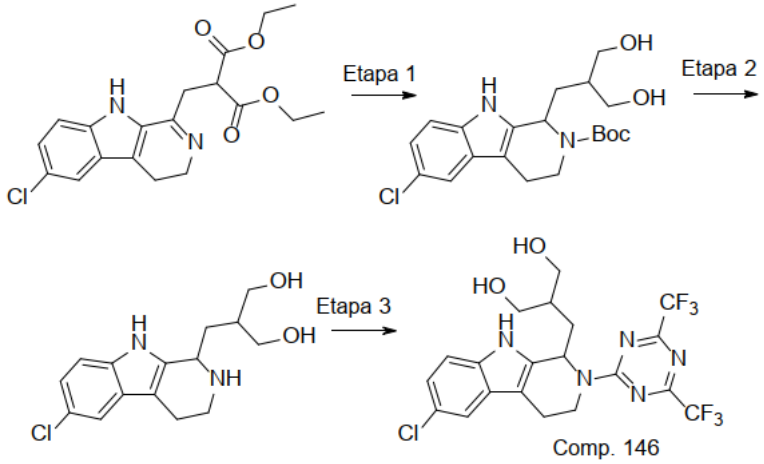


Comp. 137

Una mezcla de 2-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)acetaldehído (80 mg, 0,17 mmol), trifenilfosfina (140 mg, 0,53 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (80 mg, 0,52 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 10 mg (12 %) de 2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(3,3-difluoroprop-2-en-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z 495,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,95 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 25,6 Hz, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,96 (c, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,88-2,66 (m, 3H).

Ejemplo 56

Síntesis del Compuesto 146



Comp. 146

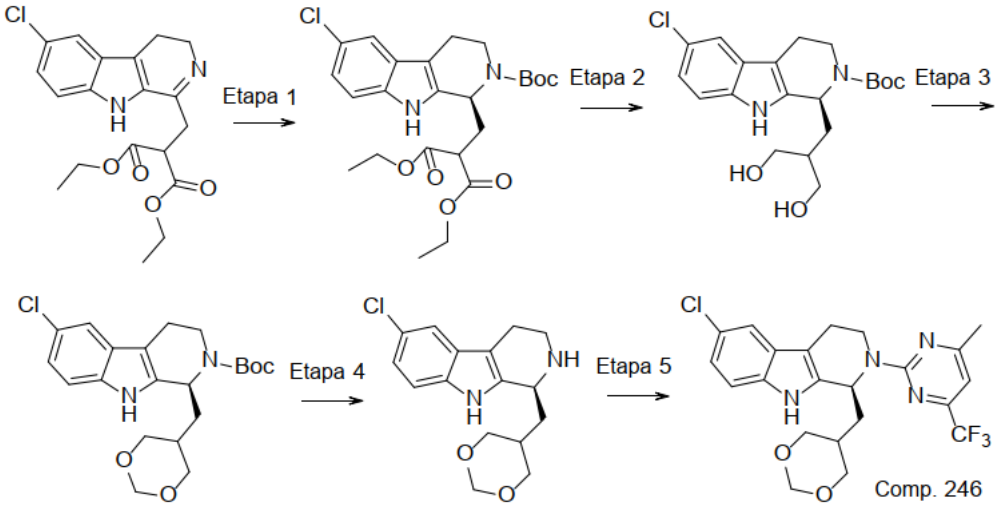
Etapa 1: A una solución de 2-((6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)malonato de dietilo (1,00 g, 2,65 mmol) y decarbonato de di-*terc*-butilo (3 ml, 14 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió $NaBH_4$ (0,51 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se inactivó con agua y salmuera, se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y después se añadió $NaBH_4$ (0,45 g, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó con agua y salmuera, se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 %/DCM para proporcionar 300 mg (32 %) de 6-cloro-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z 296 $[M-100+H]^+$.

Etapa 2: Una mezcla de 6-cloro-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,76 mmol) y TFA (60 µl, 0,80 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con solución de amoniaco (7 N en MeOH). Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 %/DCM para proporcionar 180 mg (80 %) de 2-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)propano-1,3-diol en forma de un material oleoso de color amarillo que se usó tal cual para la siguiente etapa. ESI-MS m/z 296 $[M+H]^+$.

Etapa 3: A una mezcla de 2-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)propano-1,3-diol (140 mg, 0,475 mmol) y DMAP (70 mg, 0,573 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió gota a gota 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (175 mg, 0,523 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 %/DCM y después por HPLC prep. para proporcionar 90 mg (37 %) de 2-({2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)propano-1,3-diol en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 510,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,02-6,05 (m, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,29-4,44 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 3H), 3,46-3,48 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 2H), 1,99-2,00 (m, 2H), 1,57 (s a, 1H).

Ejemplo 57

Síntesis del Compuesto 246



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo se cargaron 2-[(6-cloro-4,9-

dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil]propanodioato de dietilo (A, 7,0 g, 19 mmol), acetonitrilo (100 ml), y RuCl[(R,R)-TsDPEN](mesitileno) (350 mg, 0,5560 mmol, 99 % en masa, 0,030). La reacción se enfrió a 0 °C. Complejo 5:2 de ácido fórmico y (9,5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con EtOAc y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado hasta pH ~8. Después de que alcanzara pH ~8, se añadió Boc_2O (5,5 g, 25 mmol) en una solución de acetonitrilo (30 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Momento en el que se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La mezcla se extrajo con EtOAc y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de PET: EtOAc 19:1) para dar un aceite de color amarillo (350 mg, rendimiento del 3 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis ni purificación adicional.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml se cargaron 2-[[(1S)-2-terc-butoxicarbonil-6-cloro-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol-1-il]metil]propanodioato de dietilo (10,0 g, 20,9 mmol), THF (100 ml) y después borohidruro de litio (2 mol/l) en THF (63,0 ml, 126 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 3 horas. Después de 3 horas, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el producto deseado (6,5 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillento. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni análisis

adicional.

Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de una sola boca de 250 ml se cargaron (1S)-6-cloro-1-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,1 mmol), bromuro de litio (650 mg, 7,4846 mmol), PTSA (1,3 g, 7,5 mmol), THF (100 ml) y dimetoximatano (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica se concentró para dar el producto en bruto (1,5 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación ni análisis adicional.

Etapa 4: En un matraz de fondo redondo de una sola boca de 100 ml se cargaron (1S)-6-cloro-1-(1,3-dioxan-5-ilmetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolo-2-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,7 mmol), DCM (30,0 ml) y TFA (3,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se determinó que se había completado por LCMS. Después, la mezcla se concentró directamente y se disolvió en amoniaco en metanol. Después, la solución se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (900 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color amarillento que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: En un vial de centelleo se cargaron (1S)-6-cloro-1-(1,3-dioxan-5-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (60 mg, 0,2 mmol), 1-butanol (5 ml) y después 2-cloro-4-metil-6-(trifluorometil)pirimidina (46 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (102 mg, 0,79 mmol). La reacción se completó con nitrógeno y se selló.

Se calentó a 120 °C durante 16 horas. Después, la reacción se vertió en EtOAc y se extrajo con agua DI (2 x) y salmuera (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Se purificaron por HPLC prep. para dar el compuesto del título (1S)-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-[4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (59 mg, rendimiento del 65,0 %) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 467,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,92 (d, *J* = 36,0 Hz, 1H), 5,00-4,82 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,65 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,43-3,33 (m, 2H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 3H).

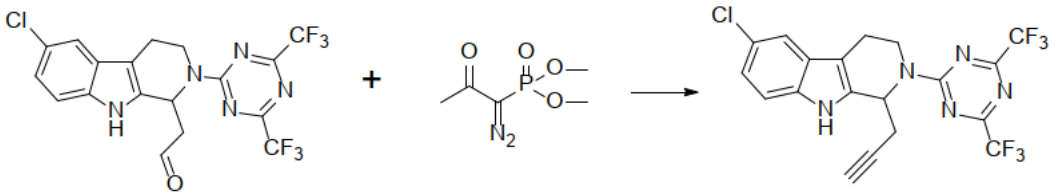
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **57**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
37	ESI-MS m/z 504,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 11,18 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,8, 2,3 Hz, 1H), 6,84-6,96 (m, 1H), 5,80-5,93 (m, 1H), 4,87-4,96 (m, 1H), 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,14-4,29 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,53-3,66 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 2,82 (d a, J = 4,3 Hz, 2H), 1,96-2,12 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 2H)
250	ESI-MS m/z 413,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,30 (d, 1H, J

	= 8,4 Hz), 7,02 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 5,98 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,92 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,89 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 6 Hz), 4,31 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 3,39 (c, 1H, J = 7,2 Hz), 3,62 (t, 1H, J = 4 Hz), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,68 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,93-1,75 (m, 3H), 1,19 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 58

Síntesis del Compuesto 173

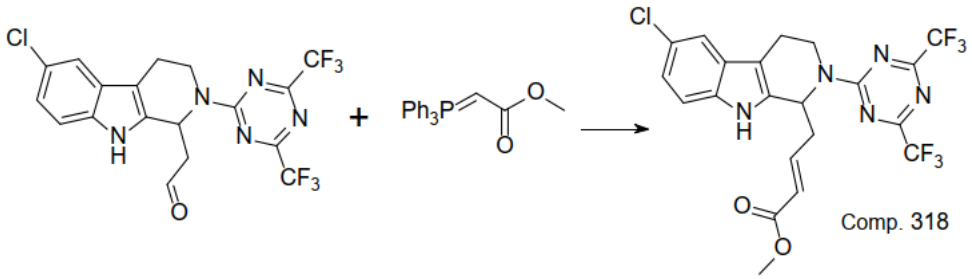


Comp. 173

Una mezcla de 2-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)acetaldehído (100 mg, 0,216 mmol), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (100 mg, 0,500 mmol) y K_2CO_3 (60 mg, 0,434 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después del tratamiento, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 45 mg (45 %) de 2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(prop-2-in-1-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un material sólido de color blanco. ESI-MS m/z 457,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,01 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,03 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,93 (c, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,85 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H).

Ejemplo 59

Síntesis del Compuesto 318



Una mezcla de 2-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)acetaldehído (100 mg, 0,216 mmol) y (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (90 mg, 0,269 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 20 %/hexanos y después por HPLC prep. para proporcionar 16 mg de (2E)-4-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}but-2-enoato de metilo en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 517,9 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,01-5,94 (m, 2H), 4,98 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,51 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,91 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H).

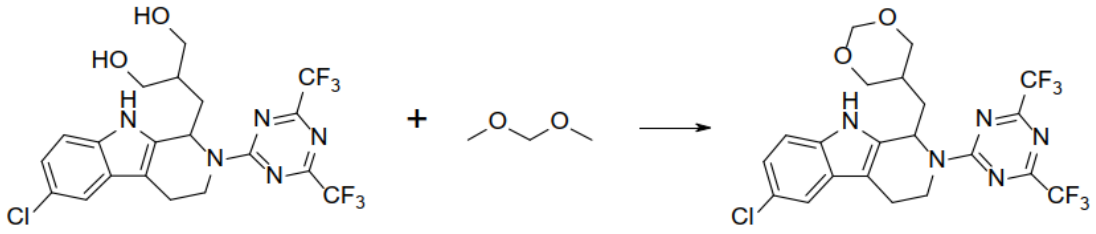
Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **59**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**

319	ESI-MS m/z 517,8 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,41-6,34 (m, 1H), 6,07 (c, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,94 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,53 (c, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 2,90 (c, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H).

Ejemplo 60

Síntesis del Compuesto 27



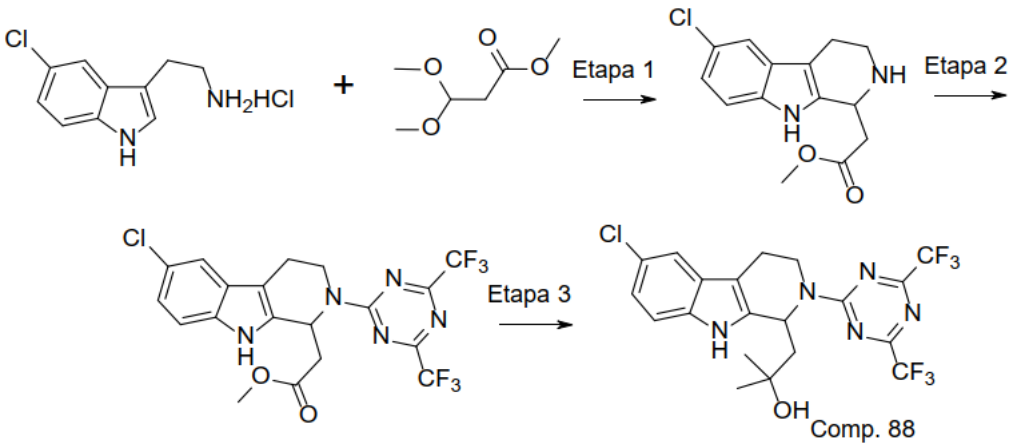
Comp. 27

Una mezcla de 2-((2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)propano-1,3-diol (60,0 mg, 0,118 mmol), LiBr (12,3 mg, 0,142 mmol), dimetoximatano (13,5 mg, 0,177 mmol) y p-TsOH (31,0 mg, 0,178 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 14 mg (23 %) de 2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 552,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,88-4,93 (m, 1H), 4,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,22 (d,

J = 8,0 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,42-3,45 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,86-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 61

Síntesis del Compuesto 88



Etapa 1: Una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etan-1-amina (2,3 g, 10 mmol), 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (4,4 g, 30 mmol) y TFA (3,4 g, 30 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar 2,0 g (72 %) de 2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)acetato de metilo en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 279 $(M+H)^+$.

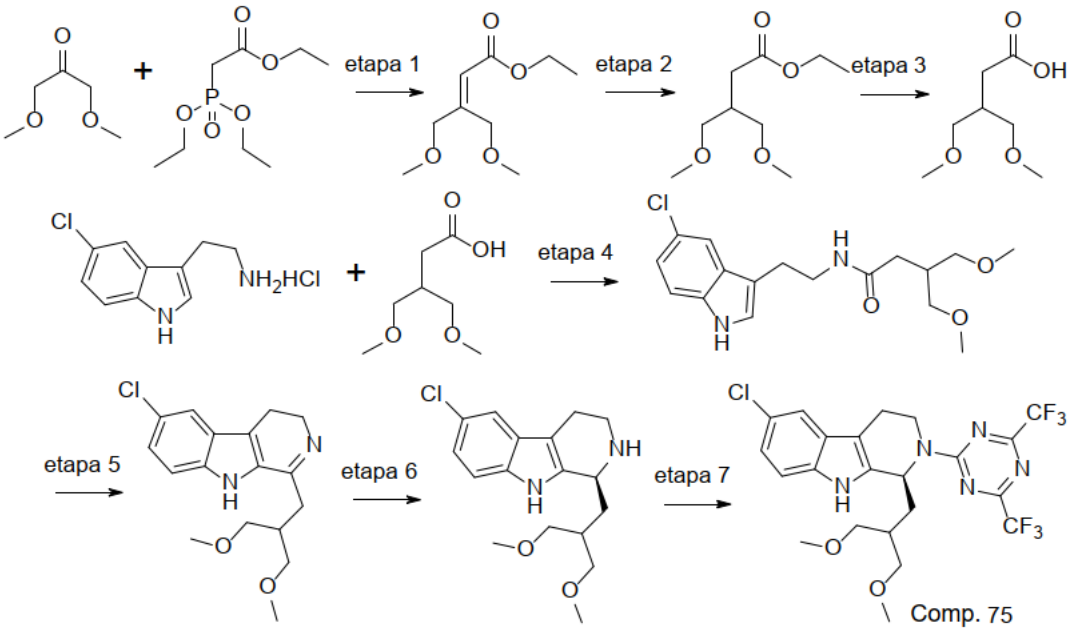
Etapa 2: A una mezcla de 2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0,72 mmol) y DMAP (110 mg, 0,90 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió gota a gota 2-(triclorometil)-4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazina (300 mg, 0,90 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 190 mg (53,6 %)

de 2-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)acetato de metilo en forma de un material sólido. ESI-MS m/z 494 $(M+H)^+$.

Etapa 3: A una solución de 2-(2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0,405 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de cloruro de metilmagnesio (3,0 M en THF, 1 ml, 3,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó con NH4Cl acuoso, y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 32 mg (16 %) de 1-{2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido. ESI-MS m/z 494 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37-7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07-7,05 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,15-6,12 (m, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,37(s, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Ejemplo 62

Síntesis del Compuesto 75



Etapa 1: A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 400 mg, 10 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (3,0 g, 13,4 mmol) a 0 °C. Después de que la mezcla se agitara a 0 °C durante 2 h, se añadió lentamente 1,3-dimetoxipropan-2-ona (1,0 g, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se inactivó con salmuera, y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 20 %/hexano para proporcionar 1,1 g (69 %) de 4-metoxi-3-(metoximetil)but-2-enoato de etilo en forma de un material oleoso incoloro. ESI-MS m/z 189 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Una mezcla de 4-metoxi-3-(metoximetil)but-2-enoato de etilo (400 mg, 2,12 mmol) y Pd/C (al 10 % en peso, 100 mg, 0,094 mmol) en acetato de etilo (6 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se filtró. Después de evaporar el filtrado a presión reducida, se obtuvieron 310 mg (76,7 %) de 4-metoxi-3-

(metoximetil)butanoato de etilo en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución de 4-metoxi-3-(metoximetil)butanoato de etilo (310 mg, 1,6 mmol) en MeOH (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió LiOH (100 mg, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se acidificó con HCl 2 N, se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el producto en bruto (250 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: El producto en bruto se trató de acuerdo con la etapa 1 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metoxi-3-(metoximetil)butanamida.

Etapa 5: Se trató N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-metoxi-3-(metoximetil)butanamida de acuerdo con la etapa 2 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar 6-cloro-1-(3-metoxi-2-(metoximetil)propil)-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol.

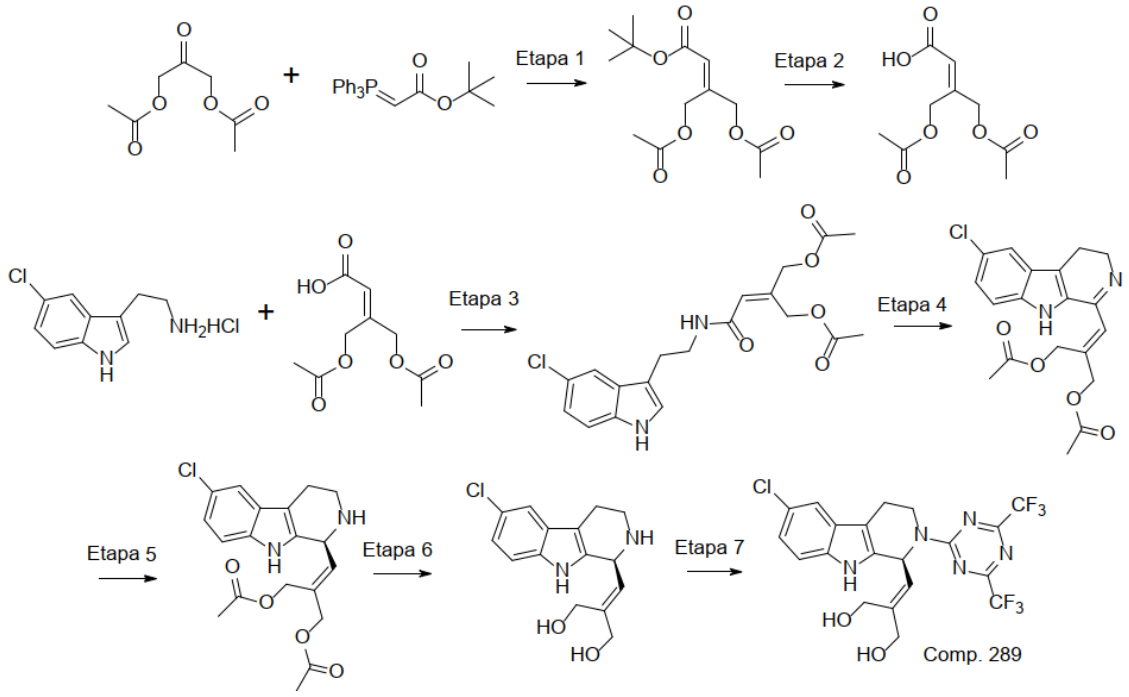
Etapa 6: Se trató 6-cloro-1-(3-metoxi-2-(metoximetil)propil)-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol de acuerdo con la etapa 3 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar (S)-6-cloro-1-(3-metoxi-2-(metoximetil)propil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol.

Etapa 7: Se trató (S)-6-cloro-1-(3-metoxi-2-(metoximetil)propil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol de acuerdo con la etapa 4 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar el Compuesto 75 2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[3-metoxi-2-(metoximetil)propil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol. ESI-MS m/z 535,8 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

11,19 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 5,97 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,90 (dd, *J* = 14,0, 5,2 Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,88-2,73 (m, 3H), 2,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,94-1,90 (m, 1H).

Ejemplo 63

Síntesis de 289



Etapa 1: Una mezcla de acetato de 3-acetoxi-2-oxopropilo (10,0 g, 57,4 mmol) y 2-(trifenilfosfanoilideno)acetato de terc-butilo (21,6 g, 57,4 mmol) en THF (150 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 11,5 g (73,6 %) de 4-acetoxi-3-(acetoximetil)but-2-enoato de terc-butilo. ESI-MS m/z 272 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Una mezcla de 4-acetoxi-3-(acetoximetil)but-2-enoato de terc-butilo (11,5 g, 42,2 mmol) y TFA (34,5 ml) en DCM (70 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante 4 h. Después de la mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 7,0 g (77 %) de ácido 4-acetoxi-3-(acetoximetil)but-2-enoico en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z 217 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Se trató ácido 4-acetoxi-3-(acetoximetil)but-2-enoico de acuerdo con la etapa 1 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar diacetato de 2-(2-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-oxoetilideno)propano-1,3-diílo.

Etapa 4: Se trató diacetato de 2-(2-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-oxoetilideno)propano-1,3-diílo de acuerdo con la etapa 2 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar diacetato de 2-((6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metileno)propano-1,3-diílo.

Etapa 5: Se trató diacetato de 2-((6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metileno)propano-1,3-diílo de acuerdo con la etapa 3 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar diacetato de (S)-2-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metileno)propano-1,3-diílo.

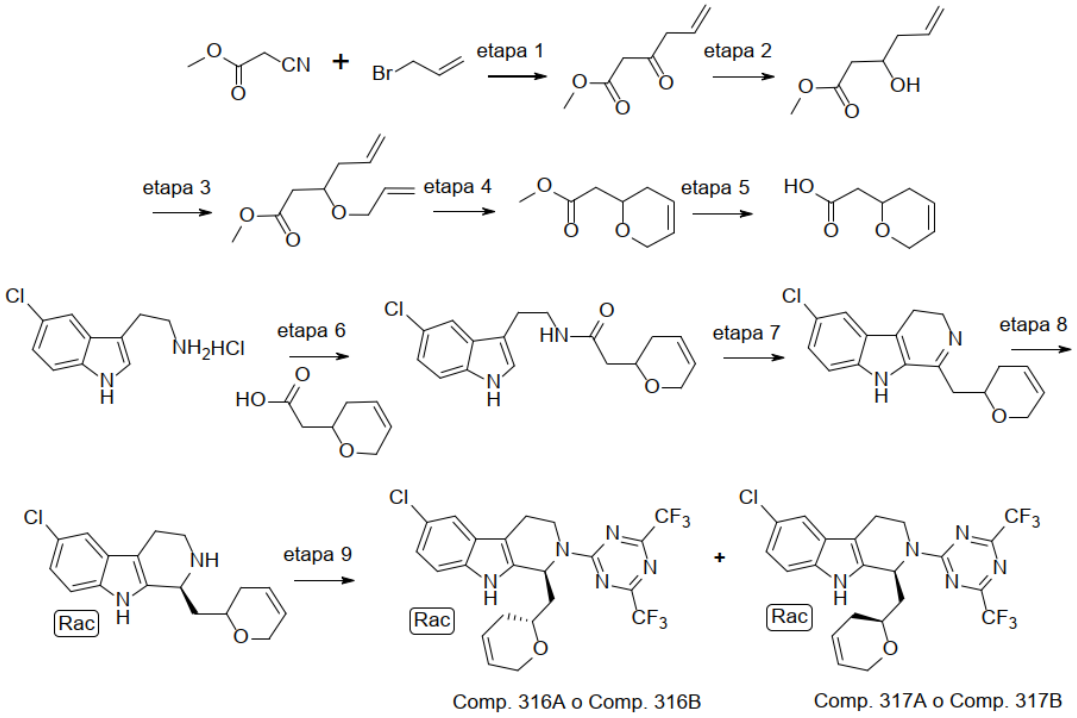
Etapa 6: A una solución de diacetato de (S)-2-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metileno)propano-1,3-diílo (700 mg, 1,86 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadieron 2 ml de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 30 mg (5,5 %) de (S)-2-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metileno)propano-1,3-diol en forma de un sólido. ESI-MS m/z 293 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Se trató (S)-2-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-

il)metileno)propano-1,3-diol de acuerdo con la etapa 4 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar 2-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metilideno)propano-1,3-diol. ESI-MS m/z 506 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,40-7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10-7,06 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,70-6,68 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,59-4,54 (dd, *J* = 12,8, 1,2 Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H).

Ejemplo 64

Síntesis de 316A o 316B o 317A o 317B



Etapa 1: A una mezcla de 2-cianoacetato de metilo (500 mg, 5,05 mmol) y bromuro de alilo (800 mg, 6,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron cinc (1,16 g, 17,7 mmol) y cloruro de aluminio (0,3 g, 2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura

ambiente durante una noche. Después, la mezcla se inactivó con HCl 1 N, se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 10 %/hexano para proporcionar 400 mg (55,8 %) de 3-oxohex-5-enoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro. ESI-MS m/z 143,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de 3-oxohex-5-enoato de metilo (1,0 g, 7,03 mmol) en THF (10 ml) se le añadió borohidruro sódico (266 mg, 7,03 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó con NH_4Cl acuoso, y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 75 %/hexano para proporcionar 650 mg (64 %) de 3-hidroxihex-5-enoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 3: Una mezcla de 3-hidroxihex-5-enoato de metilo (500 mg, 3,47 mmol), bromuro de alilo (1,5 ml, 17 mmol) y óxido de plata (4,0 g, 17 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 h. La mezcla se filtró. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 5 %/hexano para proporcionar 450 mg (70,4 %) de 3-(aliloxi)hex-5-enoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: A una solución de 3-(aliloxi)hex-5-enoato de metilo (500 mg, 2,7 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió catalizador Grubbs de 2ª generación (70 mg, 0,08 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de evaporar el disolvente a presión

reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 10 %/hexano para proporcionar 350 mg (82,6 %) de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)acetato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 5: A una solución de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)acetato de metilo (300 mg, 1,92 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadieron hidróxido de litio monohidrato (650 mg, 15,5 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se acidificó con HCl 1 N, y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: El producto en bruto se trató de acuerdo con la etapa 1 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)acetamida.

Etapa 7: se trató de acuerdo con la etapa 2 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar

Etapa 8: se trató de acuerdo con la etapa 3 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar (1S)-6-cloro-1-((3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol.

Etapa 9: Se trató (1S)-6-cloro-1-((3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol de acuerdo con la etapa 4 para el procedimiento del Ejemplo 46 y se separó adicionalmente por HPLC quiral para proporcionar una mezcla racémica del Compuesto 316A (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2R)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o el Compuesto 316B (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-

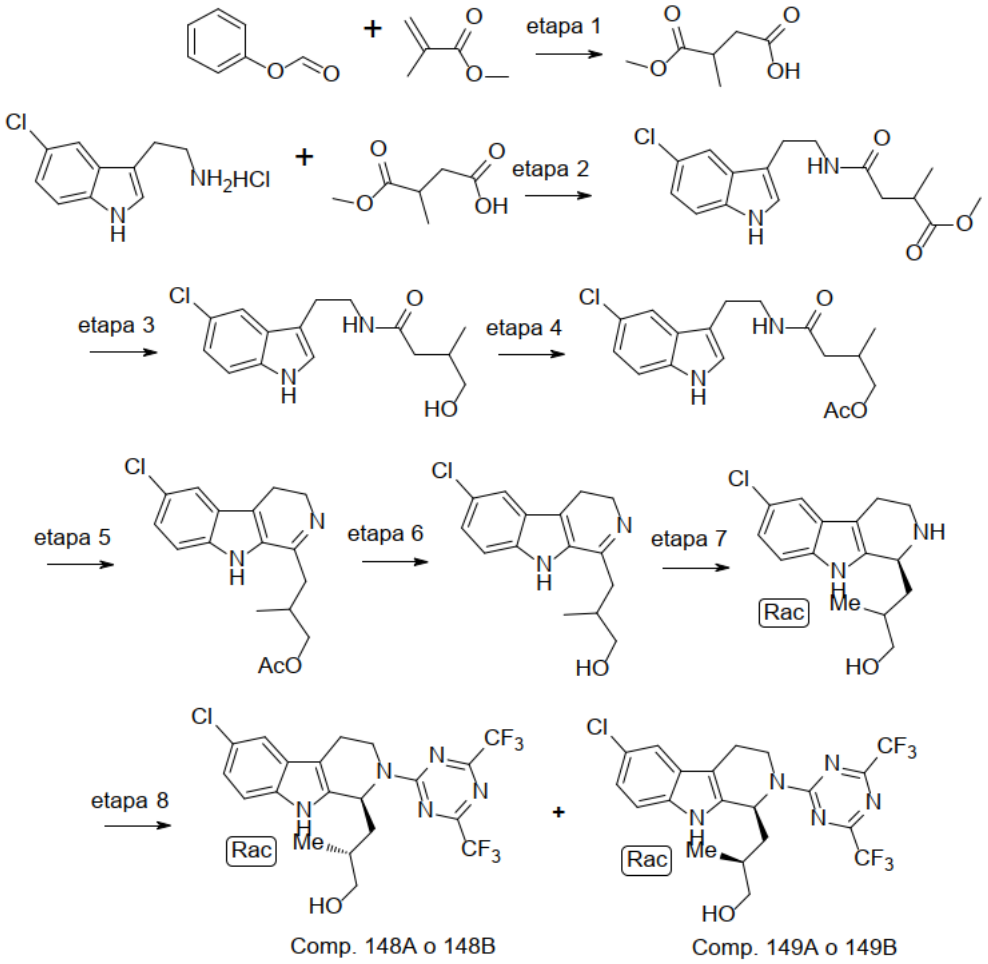
triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2S)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol y una mezcla racémica del Compuesto 317A (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2S)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o el Compuesto 317B (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-{[(2R)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol.

Compuesto 316A/B: ESI-MS m/z 515,9 [M-H]-; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,35 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,29-6,26 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 2H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H).

Compuesto 317A/B: ESI-MS m/z 515,9 [M-H]-; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,07-6,04 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 5,69-5,66 (m, 1H), 4,97-4,92 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H).

Ejemplo 65

Síntesis del Compuesto 148A o 148B o el Compuesto 149A o 149B



Etapa 1: Una mezcla de metacrilato de metilo (1,5 g, 15 mmol), formiato de fenilo (2,2 g, 18 mmol), ácido fórmico (1,1 ml, 29 mmol), DPPF (830 mg, 1,5 mmol) y acetato de paladio (170 mg, 0,76 mmol) en tolueno (15 ml) se agitó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (100 ml) y se lavó dos veces con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl 2 N (60 ml) y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 700 mg (32 %) de ácido 4-metoxi-3-metil-4-oxobutanoico en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se trató ácido 4-metoxi-3-metil-4-oxobutanoico de acuerdo con Etapa 1 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar 4-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo.

Etapa 3: A una solución de 4-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-metil-4-oxobutanoato de metilo (1,0 g, 3,1 mmol) en THF (8 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió borohidruro sódico (590 mg, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 d. Después, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 900 mg (99 %) de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-hidroxi-3-metilbutanamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: A una solución de N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-4-hidroxi-3-metilbutanamida (900 mg, 3,05 mmol), DMAP (50 mg, 0,4 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol) en THF (10 ml) se le añadió anhídrido acético (620 mg, 6,07 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó con agua, y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 %/DCM para proporcionar 620 mg (60,2 %) de acetato de 4-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-metil-4-oxobutilo en forma de un aceite incoloro. ESI-MS m/z 337,1 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Se trató acetato de 4-((2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)amino)-2-metil-4-oxobutilo de acuerdo con la etapa 2 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar acetato de 3-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropilo.

Etapa 6: Una mezcla de acetato de 3-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropilo (500 mg, 1,57 mmol) y NaOH (190 mg, 4,75 mmol) en THF (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 10 %/DCM para proporcionar 400 mg (92 %) de 3-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropan-1-ol en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z 277,1 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Se trató 3-(6-cloro-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropan-1-ol de acuerdo con la etapa 3 para el procedimiento del Ejemplo 46 para proporcionar 3-((*S*)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2-metilpropan-1-ol.

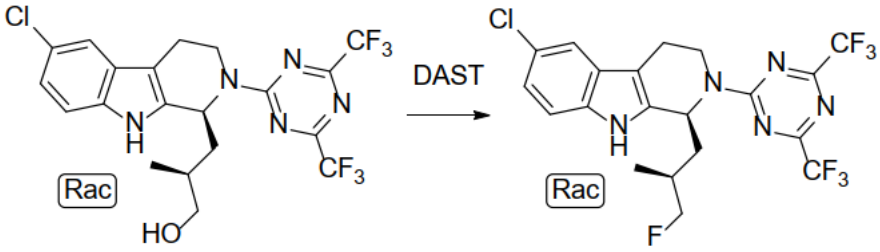
Etapa 8: Se trató 3-((*S*)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)-2-metilpropan-1-ol de acuerdo con la etapa 4 para el procedimiento del Ejemplo 46 y se separó adicionalmente por HPLC quiral para proporcionar una mezcla racémica del Compuesto 148A (2R)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol o el Compuesto 148B (2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol y el Compuesto 149A (2S)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol o el Compuesto 149B (2R)-3-{(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}-2-metilpropan-1-ol.

Compuesto 148A/B: ESI-MS m/z 494,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 4,59-4,32 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,86 (dd, J = 16,0; 4,4 Hz, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,18 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,69-1,43 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Compuesto 149A/B: ESI-MS m/z 494,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 66

Síntesis de 170A o 170B



Comp. 170A o 170B

En un matraz de fondo redondo de un sola boca de 50 ml una mezcla racémica de (S)-3-((S)-2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropan-1-ol o (R)-3-((S)-2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)-2-metilpropan-1-ol (50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en 5 ml de diclorometano. La solución se enfrió a 0 °C, y después a la solución se le añadió DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) (0,04 ml, 0,3 mmol). La mezcla de

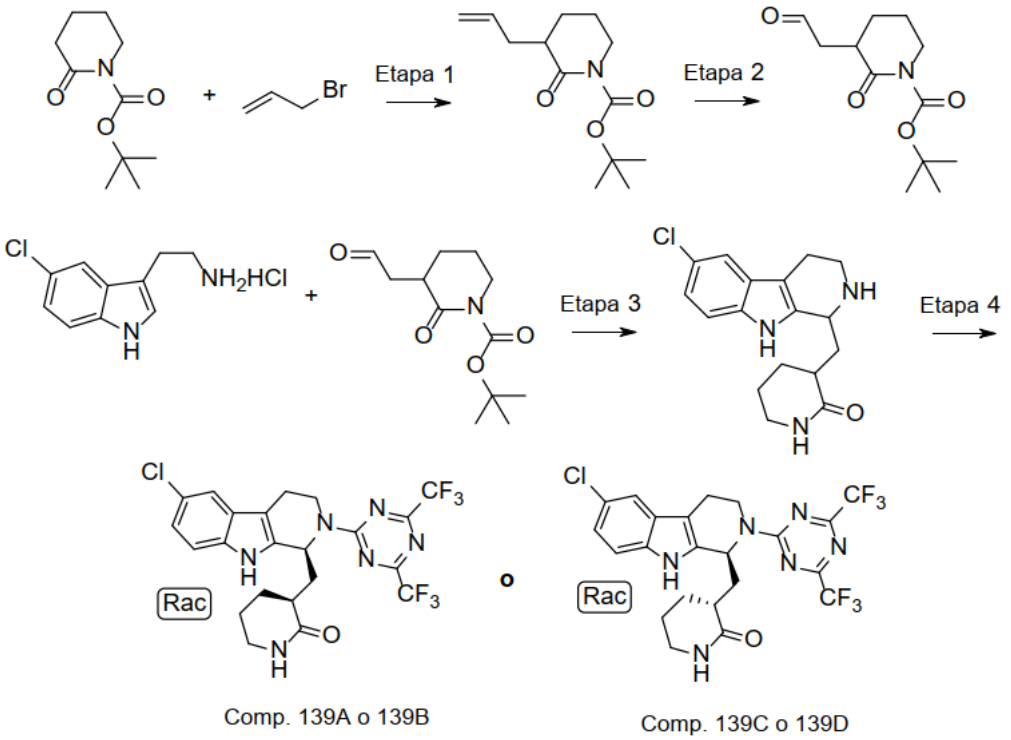
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar una mezcla racémica del Compuesto 170A (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2S)-3-fluoro-2-metilpropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol o el Compuesto 170B (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-[(2R)-3-fluoro-2-metilpropil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (30 mg, 0,06 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 496,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J* = 10,1, 4,0 Hz, 1H), 4,92 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,51 (ddd, *J* = 48,1, 4,6, 2,5 Hz, 2H), 3,78-3,44 (m, 1H), 3,02-2,67 (m, 2H), 2,19-1,79 (m, 2H), 1,47 (dd, *J* = 37,9, 21,7 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). No se determinó la configuración relativa; Los datos de RMN se obtuvieron sin asignación a un diastereoisómero particular.

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **66**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
171A o 171B	ESI-MS m/z 496,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,01 (dd, *J* = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 4,92 (dd, *J* = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,28 (ddd, *J* = 47,6, 5,4, 2,4 Hz, 2H), 3,74-3,49 (m, 1H), 2,81 (dtd, *J* = 21,0, 15,5, 4,8 Hz, 2H), 2,16 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,02-1,63 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 67

Síntesis del Compuesto 139A, 139B, 139C o 139D



Etapa 1: A una solución de 2-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 8,0 mmol) en THF (16 ml) se le añadió una solución de LDA (8,8 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de bromuro de alilo (0,7 g, 6 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a -50 °C.

Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a -20 °C. Después, la mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado, y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 0,40 g (30 %) de 3-alil-2-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. ESI-MS m/z 240 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de 3-alil-2-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,2 mmol) en éter dietílico (20 ml) agua (20 ml) se le añadieron osmiato potásico (VI) dihidrato (46 mg, 0,14 mmol) y peryodato sódico (2,7 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtuvo 1,0 g (99 %) de 2-oxo-3-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z 242 $[M+H]^+$.

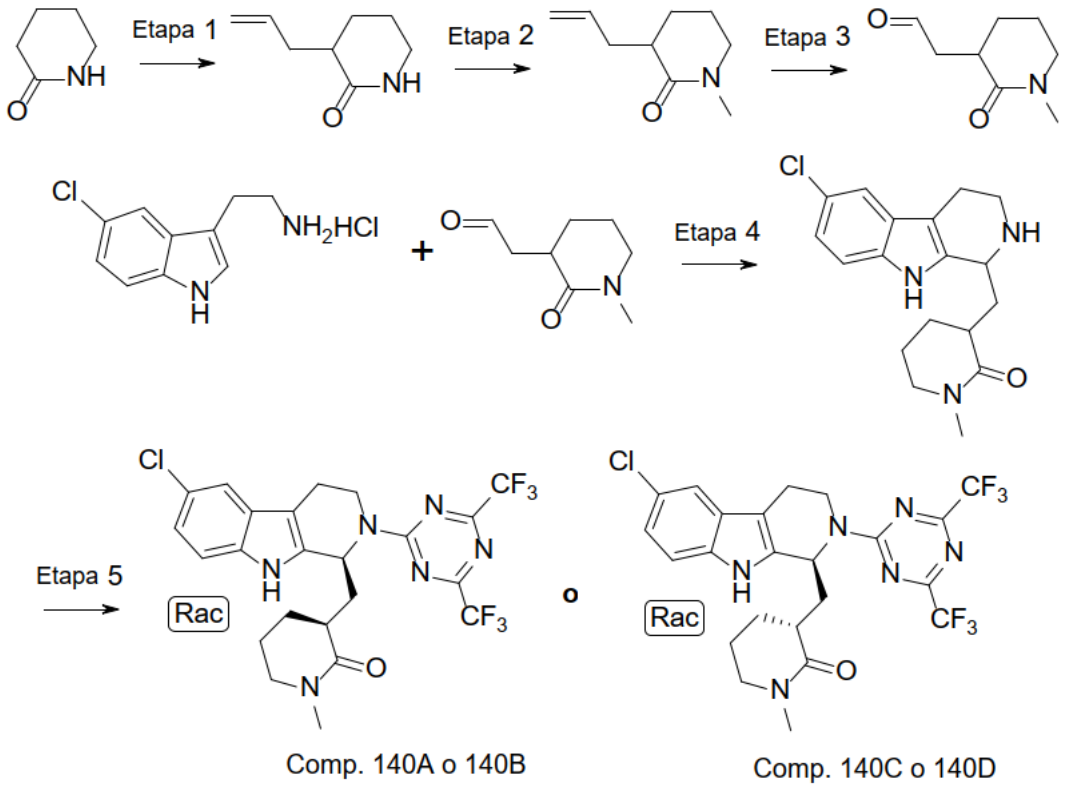
Etapa 3: Una mezcla de clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etan-1-amina (230 mg, 1,0 mmol), 2-oxo-3-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (482 mg, 2,0 mmol) y TFA (342 mg, 3,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente y concentrar a presión reducida, el residuo se trató con acetonitrilo (5 ml) y se filtró para proporcionar 180 mg (56,9 %) de sal TFA de 3-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)piperidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 318 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Se preparó 3-((2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)piperidin-2-ona como se ha

descrito en la síntesis del Compuesto 119 para proporcionar una mezcla racémica del Compuesto 139A (3S)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)piperidin-2-ona; Compuesto 139B (3R)-3-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)piperidin-2-ona; El Compuesto 139C, (3R)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)piperidin-2-ona y el Compuesto 139D (3S)-3-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)piperidin-2-ona. ESI-MS m/z 531,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 7,48-7,47 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 68

Síntesis del Compuesto 140A, 140B, 140C y 140D



Etapa 1: A una solución de piperidin-2-ona (4 g, 40 mmol) en THF (60 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 36 ml, 90 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de bromuro de alilo (5,85 g, 48,4 mmol) en THF (10 ml). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con salmuera saturada, y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 4 g (71 %) de 3-alilpiperidin-2-ona, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z 140 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una mezcla de hidruro sódico (al 60 % en peso en aceite mineral, 432 mg, 10,8 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución de 3-

alilpiperidin-2-ona (1 g, 7,18 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió yodometano (1,22 g, 8,60 mmol). Después de una hora más a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con salmuera saturada, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtuvo 1 g (90,8 %) de 3-alil-1-metilpiperidin-2-ona, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z 154 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Se trató 3-alil-1-metilpiperidin-2-ona de acuerdo con la etapa 2 para el procedimiento del Ejemplo 67 para proporcionar 2-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)acetaldehído, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Se trató 2-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)acetaldehído de acuerdo con la etapa 3 para el procedimiento del Ejemplo 67 para proporcionar 3-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)-1-metilpiperidin-2-ona.

Etapa 5: Se trató 3-((6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)metil)-1-metilpiperidin-2-ona de acuerdo con la etapa 4 del Ejemplo 67 para proporcionar una mezcla diastereómerica del Compuesto 140A (3S)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1-metilpiperidin-2-ona; Compuesto 140B (3R)-3-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1-metilpiperidin-2-ona; Compuesto 140C (3R)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)-1-metilpiperidin-2-ona; y Compuesto 140D, (3S)-3-({(1R)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-

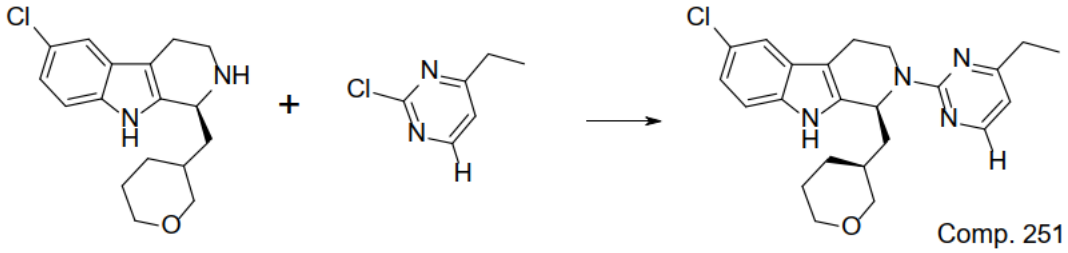
b]indol-1-il}metil)-1-metilpiperidin-2-ona. ESI-MS m/z 547,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 13,2, 4,9 Hz, 1H), 3,58 -3,49 (m, 1H), 3,31–3,22 (m, 2H), 2,92 -2,86 (m, 1H), 2,83–2,76 (m, 4H), 2,73–2,63 (m, 1H), 2,36–2,22 (m, 2H), 1,93–1,82 (m, 2H), 1,74–1,63 (m, 2H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **68**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
141	ESI-MS m/z 533,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,03-5,94 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H).

Ejemplo 69

Síntesis del Compuesto 251

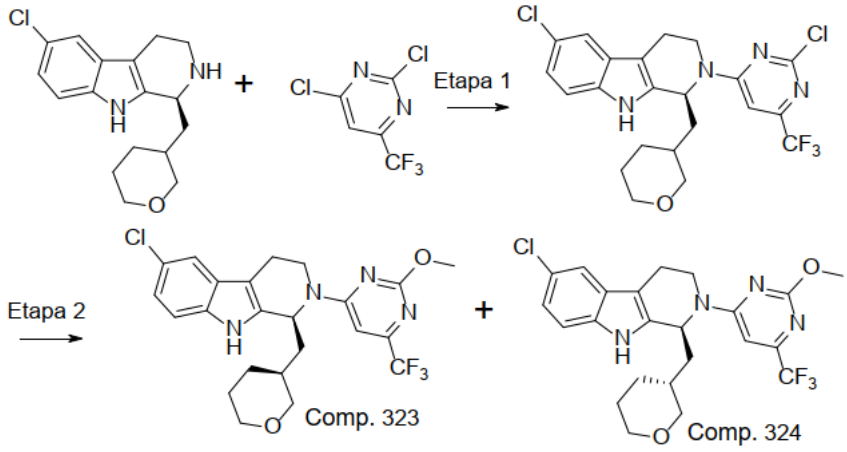


A una solución de (1S)-6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-

tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (60 mg, 0,2 mmol) en 1-butanol (1 ml) se le añadieron DIPEA (80 mg, 0,6 mmol) y 2-cloro-4-etilpirimidina (42 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar (1S)-6-cloro-2-(4-etilpirimidin-2-il)-1-{[(3S)-oxan-3-il]metil}-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol como primer producto. ESI-MS m/z 411,2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,71 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,06–2,99 (m, 1H), 2,63 (m, 5H), 1,70 (m, 4H), 1,35 (dd, *J* = 23,4, 14,8 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 70

Síntesis del Compuesto 323 y el Compuesto 324



Etapa 1: A una mezcla de (1S)-6-cloro-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (200 mg, 0,65 mmol), 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina (170 mg, 0,78 mmol) en 1-butanol (3 ml) se le añadió DIPEA (0,4 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. Después, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo tres veces con

acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar 380 mg de (1S)-6-cloro-2-(2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un aceite de color amarillo. ESI-MS m/z 485,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2: A una solución de (1S)-6-cloro-2-(2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (180 mg, 0,37 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió metóxido sódico (100 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. Después, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el Compuesto 323 (S)-6-cloro-2-(2-metoxi-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (45 mg, 25 %) y el Compuesto 324 (S)-6-cloro-2-(2-metoxi-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (45 mg, 25 %).

Compuesto 323: ESI-MS m/z 481,0 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 6,19-6,17 (m, 1H), 4,42 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,88-3,86 (m, 3H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,03 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,73-2,72 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 2H).

Compuesto 324: ESI-MS m/z 480,9 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,16 (s,

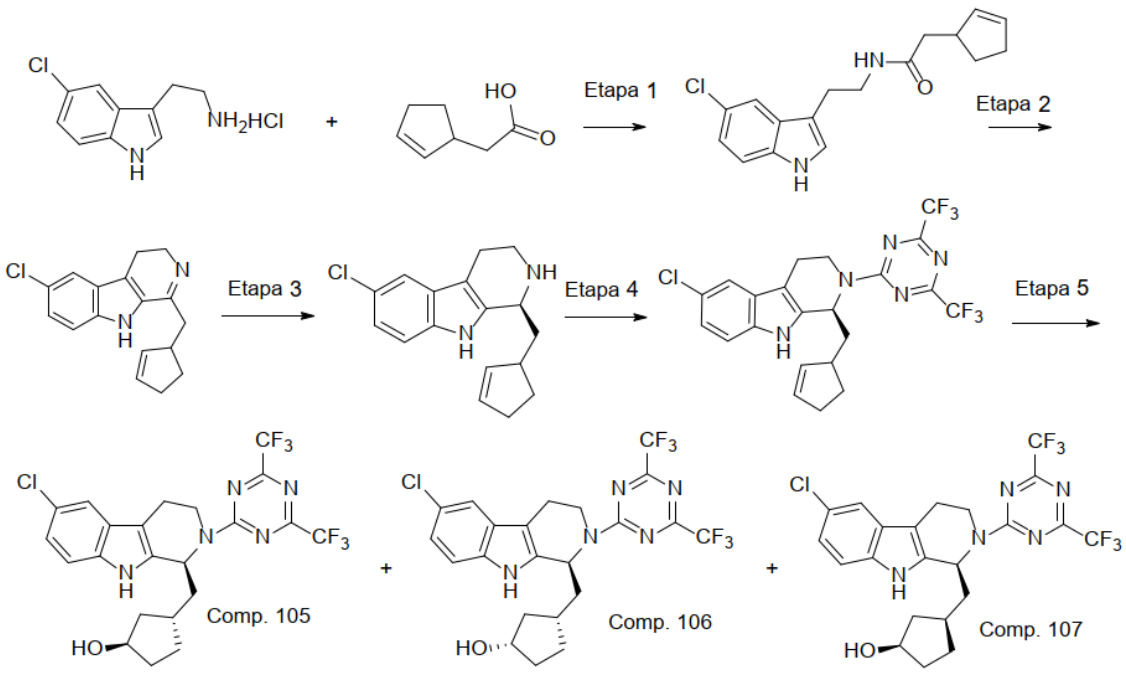
1H), 7,04 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 6,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73-3,70 (m, 1H)), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,18 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,75-2,72 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 3H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 1H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **70**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	**Datos**
270	ESI-MS m/z 481,1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 4,97 (d, J = 18,0 Hz, 3H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 0,5H), 3,28-3,24 (m, 0,5H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,36-2,33 (m, 1H), 1,81-1,25 (m, 7H)
322	ESI-MS m/z 439,0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (d, *J* = 46,1 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64–3,54 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,94 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,80–1,59 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Ejemplo 71

Síntesis de los Compuestos 105, 106 y 107



Etapa 1: Se trató clorhidrato de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etan-1-amina de acuerdo con la etapa 4 del Ejemplo 62 para proporcionar N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-(ciclopent-2-en-1-il)acetamida.

Etapa 2: Se trató N-(2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-2-(ciclopent-2-en-1-il)acetamida de acuerdo con la etapa 5 del Ejemplo 62 para proporcionar 6-cloro-1-(ciclopent-2-en-1-ilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol.

Etapa 3: Se trató 6-cloro-1-(ciclopent-2-en-1-ilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol de acuerdo con la etapa 6 del Ejemplo 62 para proporcionar (1S)-6-cloro-1-(ciclopent-2-en-1-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol.

Etapa 4: Se trató (1S)-6-cloro-1-(ciclopent-2-en-1-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol de acuerdo con la etapa 7 del Ejemplo 62 para proporcionar (1S)-2-(4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-6-cloro-1-(ciclopent-2-en-1-ilmetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 500,2 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20-

11,40 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 7,07 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 5,93-6,08 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 4,89-5,02 (m, 1H), 3,55-3,71 (m, 1H), 2,66-2,94 (m, 3H), 2,29-2,41 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 1H), 1,97-2,16 (m, 2H), 1,73-1,87 (m, 1H), 1,38-1,57 (m, 1H).

Etapa 5: Un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación se cargó con (1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-1-(ciclopent-2-en-1-ilmetil)-1,3,4,9-tetrahidropirido[3,4-b]indol (300 mg, 0,6 mmol) y THF (2 ml)), se tapó y se burbujeó con N_2. Se añadió 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (9-BBN) (2,6 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se le añadieron agua (3 ml) y perborato de sodio (600 mg, 7,2 mmol) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$ y se condensó a presión reducida. El aceite residual se purificó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-70 % en hexano para proporcionar el Compuesto 105 (1R,3S)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)ciclopentan-1-ol; Compuesto 106 (1S,3S)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)ciclopentan-1-ol; y, Compuesto 107 (1R,3R)-3-({(1S)-2-[4,6-bis(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il}metil)ciclopentan-1-ol. La estructura para el Compuesto 106 se estableció por RMN 2D; Las estructuras para los Compuestos 105 y 107 no pudieron establecerse sin ambigüedades debido a la superposición de señales en los espectros de RMN 2D.

Compuesto 105: ESI-MS m/z 518,2 [M-H]-; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)

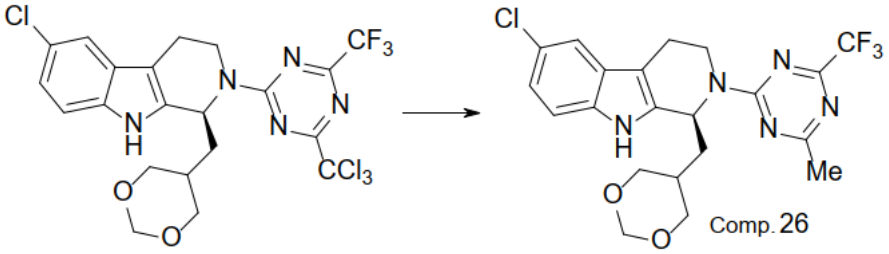
δ 11,08-11,27 (m, 1H), 7,43-7,56 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 5,84-6,03 (m, 1H), 4,85-5,08 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 3,69-3,81 (m, 1H), 3,53-3,67 (m, 1H), 2,72-2,97 (m, 2H), 2,17-2,32 (m, 1H), 1,70-1,92 (m, 4H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,38-1,56 (m, 2H), 1,14-1,30 (m, 1H).

Compuesto 106: ESI-MS m/z 518,2 [M-H]-; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17-11,39 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 1H), 5,85-5,98 (m, 1H), 4,85-5,01 (m, 1H), 4,28-4,51 (m, 1H), 3,99-4,23 (m, 1H), 3,53-3,67 (m, 1H), 2,72-2,95 (m, 2H), 1,73-2,35 (m, 5H), 1,03-1,71 (m, 4H).

Compuesto 107: ESI-MS m/z 518,2 [M-H]-; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,31 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, J = 8,5 Hz, 1H), 5,92 (d a, J = 9,3 Hz, 1H), 4,93 (dd a, J = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,03 (d a, J = 4,8 Hz, 1H), 3,52-3,65 (m, 1H), 2,72-2,90 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 1H), 1,85-2,06 (m, 4H), 1,47-1,71 (m, 3H), 1,01-1,15 (m, 1H).

Ejemplo 72

Síntesis del Compuesto 26



A una mezcla de (S)-1-((1,3-dioxan-5-il)metil)-6-cloro-2-(4-(triclorometil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (100 mg, 0,18 mmol), etanol (3 ml) y agua (1 ml) se le añadieron cloruro de amonio (100 mg, 1,9 mmol) y zinc (230 mg, 3,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, el material sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El material

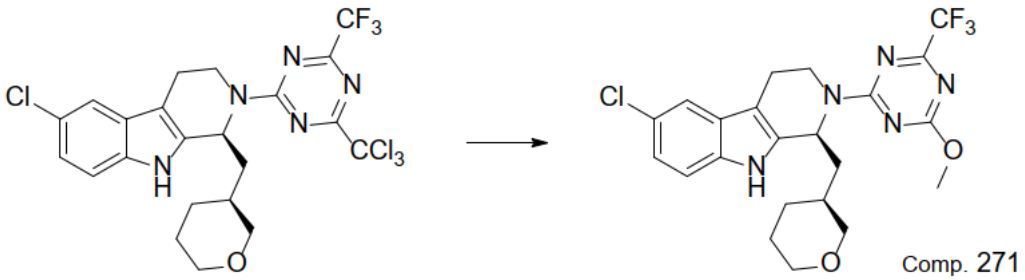
residual se purificó por HPLC prep. para proporcionar (1S)-6-cloro-1-[(1,3-dioxan-5-il)metil]-2-[4-metil-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (40 mg, rendimiento del 48,9 %) en forma de un material sólido de color blanco. ESI-MS m/z 466,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,04-4,86 (m, 1H), 4,83 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,65 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 3,87 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,80 (c, J = 11,6 Hz, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,46 (s, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **72**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
45A o 45B	ESI-MS m/z 464,1 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,33 (c, 1 H, J = 6,8 Hz), 7,05 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 6,06-5,92 (m, 1H), 5,04-4,85 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,00 (c, 1H, J = 10,4 Hz), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,33-2,31 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 3H), 1,50-1,20 (m, 5H)

Ejemplo 73

Síntesis del Compuesto 271



Comp. 271

En un matraz de fondo redondo se cargaron (S)-6-cloro-1-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-2-(4-(triclorometil)-6-(trifluorometil)-1,3,5-triazin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol (100 mg, 0,18 mmol), metanol (2 ml) y metóxido de sodio (100 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en éter dietílico y agua, se extrajo con éter dietílico (3x). Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por HPLC prep. para dar el compuesto deseado en forma de un material sólido de color blanco. (8 mg, rendimiento del 9,5 %). ESI-MS m/z 480,0 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 3,6 Hz), 7,34 (c, 1H, J = 5,2 Hz), 7,05 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 5,99-5,92 (m, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,84-1,56 (m, 3H), 1,50-1,23 (m, 3H).

Usando el procedimiento descrito para el Ejemplo **73**, anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales descritos en el presente documento sustituyendo los materiales de partida apropiados, reactivos adecuados y condiciones de reacción, obteniendo compuestos tales como los seleccionados entre:

Comp.	Datos
272	ESI-MS m/z 482 $[M-H]^-$; ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) 11,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 7,05 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,92-5,84 (m, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,83 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,65 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 10,4 Hz, 3H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 3H).
273	ESI-MS m/z 440 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (d, 1H, J = 10 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 3,2 Hz), 7,33 (c, 1H, J = 4,4 Hz), 7,05 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 6,00-5,93 (m, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 3,97 (d, 3H, J = 10,4 Hz), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,79-1,52 (m, 2H), 1,10 (t, 3H, J = 6 Hz), 0,92 (c, 3H, J = 4,8 Hz).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los siguientes ejemplos biológicos *in vitro* demuestran la utilidad de los compuestos de la presente descripción como inhibidores de la DHODH.

Para describir con más detalle y ayudar a comprender la presente descripción, los siguientes ejemplos biológicos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente descripción, sino que se ofrecen para ilustrar el alcance de la misma. Las variaciones de la presente descripción que pueden ser conocidas actualmente o desarrollarse más adelante, que un experto en la materia podría determinar, se consideran incluidas dentro del alcance de la presente descripción y de las reivindicaciones que se muestran más adelante en el presente documento.

Ejemplo 74

Ensayo de proliferación de células MOLM-13

Se realizó el siguiente ensayo para medir la proliferación de células MOLM-13 en presencia de cada compuesto estudiado. Este ensayo se incluyó como un indicador de la inhibición de DHODH, ya que se sabe que el crecimiento de las células MOLM-13 depende de la síntesis de pirimidinas usando la ruta *de novo*, que puede bloquearse mediante la inhibición de DHODH.

1. Se cultivaron células MOLM-13 en medio RPMI1640 + 10 % de suero bovino fetal (FBS). Sólo se usaron células de paso bajo (< 20) para los ensayos de compuesto
2. El día 1, se contaron las células Molm-13 en crecimiento en fase logarítmica y se diluyeron a 105 células/ml en medio RPMI 1640 + 10 % de FBS
3. Se sembraron 100 ml de células MOLM-13 diluidas en placas blancas de 96 pocillos, para una densidad final de 104 células/pocillo.
4. Se añadieron 0,5 ml de compuestos 200x prediluidos o control de DMSO a cada pocillo. La concentración final de DMSO fue del 0,5 %.
5. Después de 72 horas de cultivo a 37 °C, CO2 al 5 %, las placas se recogieron y se enfriaron a TA, después, se añadieron 50 ml de CellTiter-Glo® (Promega) y la composición se mezcló a TA durante 10 minutos.
6. Después, las placas se leyeron con ViewLux (Speed-fast, Gain-High, Bining-1X, 5 segundos).

Como se muestra en la Tabla 1, se calculó la CI_{50} (nM) para la inhibición de la proliferación para cada compuesto (Comp.).

Tabla 1

Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}
1	1,32	114	0,53	229	2,36
2	1,75	115	0,39	230	1,23
3	5,18	116	0,57	231	3,61
4	39,72	117	0,36	232	30,35
5	1,11	118	4,22	233	18,91
6	8,39	119	1,55	234	1,19
7	0,69	120	1,32	236	20,27
8	2,98	121	1,20	237	2,81
9	3,47	122	2,04	238	2,45
10	9,86	123	17,84	239	3,09
11	3,47	124	41,51	240	2,40
12	9,59	125	18,63	241	34,87
13	3,16	126	3,70	242	10,91
14	23,27	127	7,25	243	8,36
15	4,19	128	4,14	244	2,85
16	0,72	129	2,52	245	4,18
17	0,47	130	0,91	246	1,73
18	1,30	131	2,11	247	0,35
19	3,45	132	3,11	248	3,13
20	0,64	133	5,04	249	5,65
21	7,69	134	22,99	250	8,38
22	1,73	135	12,60	251	2,72

Comp.	CI_{50}
23	2,45
24	0,98
25	0,91
26	0,79
27	0,52
28	0,34
29	0,20
30	4,29
31	2,26
32	3,49
33	4,50
34	42,09
35	7,40
36	0,67
37	2,55
38	4,13
39	6,87
40	32,23
41	1,35
42	0,15
43	2,00
44	0,12
45	0,65

Comp.	CI_{50}
136	10,66
137	14,63
138A/B	31,54
139A/B/C/D	3,01
140A/B/C/D	2,15
141	3,04
144	12,05
145	1,73
146	9,58
147	5,38
148A/B	1,36
149A/B	4,96
150	34,65
151A/B	49,80
152A/B	37,79
153A/B	32,11
154	5,69
155A/B	45,34
156A/B	38,97
157A/B	11,80
158A/B	17,08
159A/B	16,63
160	10,75

Comp.	CI_{50}
252	2,49
253	12,04
254	0,81
255	0,99
256	1,10
257	3,42
258	13,90
259	6,18
260	3,78
261	37,13
262	26,37
263	3,22
264	22,44
265	12,99
266	4,81
267	2,80
268	1,87
269	1,94
270	1,08
271	0,58
272	1,05
273	2,05
274	30,26

Comp.	CI_{50}
46	0,83
47	0,12
48	0,46
49	0,08
50	0,48
51	0,58
52	8,48
53	0,80
54	1,13
55	2,28
56	7,03
57	4,76
58	0,72
59	3,36
60	4,10
61	5,20
62	0,97
63	0,81
64	0,72
65	1,62
66	5,01
67	11,85
68	2,10

Comp.	CI_{50}
161	2,21
162A/B	1,81
163A/B	2,49
164	11,51
165	37,68
166	1,06
167	3,22
168	5,19
169	13,50
170A/B	0,67
171A/B	0,55
172	1,66
173	30,85
174	5,07
175	3,25
176	0,34
177	0,56
178	1,49
179	11,24
180	3,95
181	11,34
182	19,89
183	7,13

Comp.	CI_{50}
275	3,10
276	42,11
277	1,91
278	2,37
279	0,25
280	5,98
281	2,96
282	0,19
283	0,38
284	0,79
285	1,84
286	1,07
287	4,16
288	2,49
289	33,46
290	1,23
291	27,97
292	20,09
293	12,28
294	7,65
295	3,23
296	2,18
297	44,69

Comp.	CI_{50}
69	1,22
70	4,17
71	1,35
72	0,95
73	5,92
74	4,53
75	8,76
76	10,46
77	10,45
78	30,89
79	32,20
80	6,71
81	12,21
82	29,57
83	17,42
84	3,37
85	17,13
86	9,64
87	3,98
88	22,43
89	19,50
90	10,32
92	28,60

Comp.	CI_{50}
184	16,67
185	41,61
187	0,80
188	0,26
189	1,50
190	1,36
191A/B	0,79
192	1,17
193	0,78
194A/B	35,08
195A/B	20,43
196	6,24
197A/B	1,98
198A/B	18,23
199A/B	16,98
200A/B	14,90
201	2,58
202	19,91
203	14,81
204	23,69
205	37,45
206	42,97
207A/B	0,73

Comp.	CI_{50}
298	0,52
299	10,05
300	12,70
301	1,47
302	16,85
303	4,64
304	3,77
305	39,83
306	19,46
307	0,35
308	1,84
309	2,51
310	4,29
311	4,56
312	5,48
313	0,89
314	0,27
315	0,16
316A/B	3,53
317A/B	3,21
318	9,04
319	3,16
320	29,55

Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}	Comp.	CI_{50}
93	27,74	208A/B	4,08	321	42,58
94	9,23	209A/B	2,27	322	3,67
95	2,43	210A/B	6,12	323	1,00
96	8,54	211	0,67	324	4,35
97	4,42	212	1,75	325	8,78
98	26,92	213A/B	0,27	326	2,00
99	5,60	214	1,06	327	8,93
100	4,19	215	0,25	328	28,35
101	2,37	216	3,21	329	14,63
102	6,32	217A/B	2,64	330	4,02
103	14,85	218	0,96	331	17,34
104	0,83	219A/B	1,90	332	3,77
105	4,26	220	10,74	333	10,92
106	4,74	221	3,40	334	1,28
107	2,45	222	4,35	335	6,75
108	0,52	223	1,00	336	19,63
109	0,40	224	1,80	337	2,66
110	1,64	225	1,17	338	4,43
111	6,49	226	2,58	339	6,56
112	6,50	227	3,20	340	1,14
113	1,38	228	4,42	341	30,73

Aunque se han descrito en detalle determinados aspectos, los expertos en la materia entenderán claramente que son posibles muchas modificaciones

sin apartarse de las enseñanzas de los mismos y se pretende que se abarquen dentro de las reivindicaciones descritas en el presente documento.